

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
CANCER EXPÉRIMENTAL
PAR LE GOUDRON

Travaux du Laboratoire d'Anatomie Pathologique et de Microscopie clinique
de la Faculté de Médecine de Bordeaux (Professeur J. SABRAZÈS)

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 23 Décembre 1931

PAR

André-Emmanuel-Auguste HÉBRAUD

Elève du Service de Santé de la Marine

Préparateur à la Faculté de Médecine

Externe des Hôpitaux

Né le 8 janvier 1908, à L'Espinaissière (Aude)

Examineurs de la Thèse {	MM. SABRAZÈS, Professeur	Président.
	MURATET, Professeur	{ Juges.
	PERRENS, Agrégé	
	CREYX, Agrégé	

BORDEAUX
Imprimerie J. BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1931



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
CANCER EXPÉRIMENTAL
PAR LE GOUDRON

Travaux du Laboratoire d'Anatomie Pathologique et de Microscopie clinique
de la Faculté de Médecine de Bordeaux (Professeur J. SABRAZÈS)

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 23 Décembre 1931

PAR

André-Emmanuel-Auguste HÉBRAUD

Elève du Service de Santé de la Marine

Préparateur à la Faculté de Médecine

Externe des Hôpitaux

Né le 8 janvier 1908, à Lespinassière (Aude)

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS, Professeur	Président.
		MURATET, Professeur	Juges.
		PERRENS, Agrégé	
		GREYX, Agrégé	

BORDEAUX
Imprimerie J. BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1931

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS. Doyen

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, PRINCETEAU, W. DUBREUILH
RIVIÈRE, BARTHE, LE DANTEC, DENIGES, AUCE.

PROFESSEURS

MM.			MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Clinique chirurgicale in-	
Clinique chirurgicale.....	CASSAET.	fantile et orthopédie	ROCHER
Pathologie et thérapeuti-	CHAVANNAZ.	Clinique gynécologique...	GUYOT.
que générales.....	BEGOUIN.	Clinique médicale des ma-	
Clinique d'accouchements.	CARLES.	ladies des enfants.....	CRUCHET
Anatomie pathologique et	ANDERODIAS.	Chimie biologique et mé-	DELAUNAY.
microscopie clinique....		dicale.....	
Anatomie.....	SABRAZES.	Physique médicale et phar-	
Anatomie générale et his-	VILLEMIN.	maceutique.....	SIGALAS.
tologie.....		Médecine coloniale et clini-	
Physiologie.....	G. DUBREUIL.	que des maladies exoti-	BONNIN
Hygiène.....	PACHON.	ques.....	
Médecine légale et déon-	LEURET.	Clinique des maladies cuta-	PETGES.
tologie.....		nées et syphilitiques....	DUVERGEY
Electroradiologie et clin.	LANDE	Clin. des mal. des voies urinaires..	
d'électricité médicale..	RÉCHOU	Clinique des maladies ner-	ABADIE
Chimie.....	CHIELLE,	veuses et mentales.....	PORTMANN.
Botanique et matière mé-		Clinique d'Oto-rhino-laryngologie...	
dicale.....	BEILLE.	Toxicologie et hygiène ap-	LABAT.
Pharmacie.....	DUPOUY.	pliquée.....	
Zoologie et parasitologie..	MANDOUL.	Hydrologie thérapeutique	SELLIER.
Médecine expérimentale..	DUPERIE.	et climatologie.....	
Clinique ophtalmologique.	TEULIERES.		

MICHELEAU (Médecine générale).

MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie). LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			MM.
Anatomie.....	DUBECO.	Chirurgie générale.....	PAPIN.
Technologie.....	DUFOUR.		JEANNENEY
Physiologie.....	FABRE.	Obstétrique.....	CHARRIER.
Parasitologie et Sciences)	R. SIGALAS.		LOUBAT.
naturelles			PERY.
	GREYX.	Ophtalmologie.....	RIVIÈRE.
	AUBERTIN.		BEAUVIEUX
Médecine générale.....	DAMADE.	Dermatologie et syphillogra-	
	PIECHAUD.	phie.....	JOULIA.
	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharma-	
Maladies mentales.....	PERRENS.	ceutique et toxicologie...	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.			MM.
Clinique dentaire.....	CAVALIE	Puériculture.....	FAUGERE.
Médecine opératoire.....	PAPIN	Pharmacie chimique.....	GOLSE
Accouchements.....	RIVIÈRE.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Ophtalmologie.....	CABANNES		

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. MM. N...

Cours complémentaire annexe — Prothèse et rééducation professionnelle GOURDON

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A MON PERE, A MA MERE

Faible témoignage de ma profonde affection et de mon infinie reconnaissance.

A MON FRERE, A MA SŒUR

A MA GRAND'MERE
A MES ONCLES ET A MES TANTES

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MES CONDISCIPLES ET AMIS

Y. AUREGAN, M. CALVEZ, J. COULANGES, J. DEBEUGNY,
A. ERICHSON, A. FIMAYER, P. GALLAIS, E. KERVERN, M. KRAFT,
L. LOUMAIGNE, J. NOUAILLE-DEGORCE, H. RASP,
R. SECOURIEUX

A MES CAMARADES

DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
ET DES COLONIES

A MES AMIS ET COLLABORATEURS DU LABORATOIRE

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX

A MES PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
ET DES COLONIES
ET DE L'ÉCOLE ANNEXE DE ROCHEFORT

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF FOURGOUS
ANCIEN SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE
DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES COLONIES
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER D'ACADÉMIE

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF MIRGUET
SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES COLONIES
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER D'ACADÉMIE

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL BRUGERE

ANCIEN DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE
DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES COLONIES
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES COLONIES
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. MURATET

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
CHEF DES TRAVAUX D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

*Nous sommes heureux de le
remercier ici de sa grande et
paternelle bienveillance ainsi que
de ses précieux conseils.*

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. SABRAZES

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
ET DE MICROSCOPIE CLINIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX
MÉDECIN-CHEF DU SERVICE DES CONTAGIEUX
A L'HÔPITAL D'ISOLEMENT
CHEF DES SERVICES DE MÉDECINE ET DES RECHERCHES
DE LABORATOIRE AU CENTRE ANTI-CANCÉREUX DE BORDEAUX
CORRESPONDANT NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

*Au savant et à l'homme vont
toute mon admiration, mon
dévouement et mon respect.*

INTRODUCTION

Sourate « N'avons-nous pas dilaté »,
Mecquoise, et elle est de 8 versets.

N'avons-nous pas dilaté en toi ta poi-
[trine,
Et déposé de sur toi ton fardeau,
Qui faisait craquer ton dos ?
Et n'avons-nous pas haut placé ta mé-
[moire ?
Mais en vérité, à côté de l'adversité
est l'aisance,
Oui, à côté de l'adversité
est l'aisance.
Donc, lorsque tu auras fini ta tâche,
remets-toi à la peine
Et pour ton maître, arde avec ferveur.
Le Koran.

En abordant ce modeste travail, nous nous proposons, sur les suggestions et à la suite de M. le professeur Sabrazès, de faire quelques expériences pour observer de près le cancer du goudron, le voir naître et évoluer, puis l'examiner histologiquement. Nous pensions nous borner là.

Mais à la suite de la bibliographie que nous avons faite de la question, nous avons constaté le nombre considérable de travaux étudiant sous toutes ses formes le cancer expérimental par le goudron. Nous n'avons pas la prétention de les signaler tous. Mais un travail de synthèse était utile, nous avons essayé de le mener à bien.

Nous apportons la moisson la plus grosse qu'il nous a été possible de faire ; et, mettant un peu d'ordre dans cette question si touffue, nous pensons ainsi servir la Science Médicale chroniquement inondée par un déluge folliculaire.

Enfin nous avons joint les faits que nous avons pu observer.

HISTORIQUE

En 1773, l'Académie des Sciences, Belles-Lettres et Arts de Lyon mit au concours le sujet suivant : « Recherchez les causes du virus cancéreux qui pourront nous conduire à connaître sa nature, ses effets, et les meilleures méthodes pour l'éviter. » Bernard Peyrilhe présenta l'année suivante le résultat de ses travaux. Il avait réussi des transplantations de cancer de l'homme à l'animal.

Bernard Peyrilhe fut le lauréat du concours, avec lui était née l'ère de l'étude expérimentale du cancer.

Ces premières recherches sur le cancer expérimental partirent d'un point de vue faux. On croyait à un virus et on pensait le transmettre aux animaux. On obtint par inoculation des lésions tenues pour du cancer mais qui n'étaient que des lésions inflammatoires hypertrophiques.

Puis, cette étude se poursuivit au cours du ^{xix}e siècle, toujours dans le domaine des greffes cancéreuses. Mais les précurseurs de la question qui nous occupe plus spécialement, le cancer expérimental des animaux par le goudron, furent : tout d'abord Hanau qui, en 1889, pendant des mois, fit des badigeonnages de paraffine à des rats dans l'espoir de voir naître le cancer des paraffineurs alors connu ; et cela sans succès d'ailleurs. Brosch et Fütterer qui obtinrent avec du xylol paraffiné des hyperplasies épithéliales non carcinomateuses. Fischer (1906) fit des essais avec une solution huileuse de rouge écarlate. Il obtint également des proliférations épithéliales. Puis ce furent des expériences par le rouge écarlate et le Soudan III, de Pierre Marie et Clunet.

Pour le goudron, dès 1775, Parcival Pott lui avait attribué la responsabilité du cancer des ramoneurs, jusque-là considéré comme une lésion syphilitique.

Mais ce fut Yamaghiwa qui fit le premier, en 1914, une expérimentation sur le lapin au moyen du goudron. Son travail parut dans la publication de la Faculté de Médecine de l'Université Impériale de Tokyo, en 1915 et 1916. Il continua à publier avec la collaboration de Murayama, d'Ichikawa, de Tsutsui. Puis Ichikawa, après avoir travaillé au Japon, vint au Danemark et en France et fit connaître les travaux japonais.

Fibiger, à la suite des Japonais qui opéraient sur le lapin, et de Tsutsui qui avait travaillé sur des souris, expérimenta sur la souris blanche, en 1920, et fut le premier Européen à s'occuper du cancer expérimental par le goudron.

Le collaborateur principal de Fibiger fut Bang, qui fit en 1924 une thèse remarquable à Copenhague sur la question.

Un peu après Fibiger (1922), Roussy et ses collaborateurs, Leroux et Peyre, étudiaient le cancer du goudron et publiaient des études très détaillées sur le cancer expérimental de la souris blanche.

A l'étranger, signalons les travaux de Maisin qui s'occupe surtout de trouver les facteurs étiologiques de la cancérisation par le goudron ; Babès, qui vers 1928 produit une série d'études concernant le lapin.

En Angleterre : Leitch, Murray ; en Allemagne : Deelman ; en Suisse : Bruno, Bloch et Dreyfuss ; en Italie : Anardi, Rondoni, Truffi, Lazzarini et tant d'autres de tous pays.

De 1920 à 1927, il y eut une véritable floraison d'études de toutes sortes concernant le cancer expérimental du goudron, puis elles se raréfièrent, la question commençant à être connue. Encore aujourd'hui cependant, des études nouvelles sur la question ne cessent de paraître.

A la suite de tous ces travaux, le cancer expérimental du goudron, facile à obtenir, est devenu un des tests employés le plus fréquemment dans les laboratoires pour étudier les conditions du développement du cancer.

PREMIERE PARTIE

LE GOUDRON ⁽¹⁾

LE GOUDRON DE HOUILLE

Toutes les fois que l'on distille ou que l'on chauffe à haute température, à l'abri de l'air, les combustibles naturels, on produit, à côté de différents gaz, un liquide insoluble dans l'eau, dense, plus ou moins coloré, fréquemment noir, visqueux ou huileux, d'une odeur forte et aromatique, on le désigne sous le nom de goudron.

La nature du goudron est très variable, non seulement elle dépend de la composition du combustible employé, mais encore pour les mêmes sortes de combustible employé, de la température à laquelle la distillation a été faite, de la rapidité de l'opération, etc...

Le cancer du goudron obtenu sur les animaux est provoqué par le goudron de houille. C'est ce goudron que nous allons étudier.

Le goudron de houille est un des produits fournis par la fabrication du gaz d'éclairage. 100 kilos de houille donnent en moyenne 30 m³ de gaz d'éclairage, des eaux ammoniacales, du coke et 5 kilos de goudron de houille. Le goudron provient de la distillation des houilles en vase clos à la température de 1.100° maintenue pendant quatre heures.

On réalise avec les divers appareils de condensation et

1. Nous remercions M. le Dr Quéré, pharmacien-chimiste de la Marine, professeur à l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine, pour sa grande bienveillance et l'aide précieuse qu'il nous a apportée dans la rédaction de ce chapitre.

de lavage (barillet, collecteur, condensateur, etc.), une grossière distillation fractionnée. On réunit ensuite les divers produits pour livrer au commerce le « coaltar » ou pour procéder sur lui à une distillation fractionnée plus sélective.

Le coaltar est alcalin, liquide, noir et brillant; sa densité varie de 1,1 à 1,3. Il donne par la distillation : des produits *gazeux* (hydrocarbure) ; *solides* (charbons, naphthaline, paranaphthaline) ; *acides* (acides carbolique, rosolique, brunolique, chrysène, pyrène, etc...) ; *liquides* (eau ammoniacale ; *les huiles légères*, qui distillent entre 36° et 150°, densité 0,84, composées d'un mélange de carbures aromatiques dont le premier terme est le benzène ; *les huiles moyennes*, densité 0,85 à 0,90, représentent les 22 % du poids du goudron ; distillent entre 150° et 200°, contiennent quelques homologues peu volatiles du benzène, des carbures alcoolés, des phénols, de l'aniline ; *les huiles lourdes* qui passent au-dessus de 200°, leur densité est supérieure à 0,90 ; elles représentent les 8 % du poids du goudron et sont très riches en carbures pyrogénés).

Ces divers produits sont des mélanges et donnent à leur tour d'autres substances par distillation fractionnée. On a ainsi obtenu une longue série de composés, les uns neutres, d'autres acides, d'autres alcalins, dont voici l'énumération :

Composés neutres : benzine, parabenzol, toluène, xylène, cumène, naphthaline, paranaphthaline, anthracène, chrysène, pyrène, styrolène, hydrure de naphthaline, fluorène, acénaphène.

Composés acides : acide phénique, acide crésylique, acide phlorylique, acide rosolique, acide brunolique.

Composés basiques : ammoniacque, cespitine, pyridine, pyrrol, picoline, lutidine, collidine, aniline, parvoline, toluidine, coridine, rubidine, quinoléine, viridine, lépidine, cryptidine.

Les huiles de houille renferment à côté de la benzine et de ses homologues un nouvel hydrocarbure, le nonone, C^9H^{14} ; des huiles sulfurées, des carbures saturés de la série C_nH^{2n+2} . Outre les hydrocarbures, elles renferment des phénols, de la naphthaline, la phénylamine, la picoline, la collidine. La coridine a été extraite des huiles légères de houille ; elle a une odeur rappelant celle du cuir. La cryptine, découverte par Williams dans les portions les plus lourdes de l'huile de houille. On connaît les trois termes de la série suivante : quinoline, C^9H^7Az ; lépidine, $C^{10}H^9Az$; cryptidine, $C^{11}H^{11}Az$.

De l'huile lourde de houille sont retirés des phénols et des naphthalines. L'huile à anthracène contient l'anthracène qui cristallise puis du phénanthrène et de l'acénaphène.

Le résidu de ces distillations, qui s'opère en France dans des cornues horizontales et en Allemagne dans des cornues verticales, est le brai, qui représente 64 % du poids du goudron. Il est liquide, gras ou sec.

Berthelot, qui étudia la composition du goudron de houille, signala la grande variété de sa composition. Ainsi, avec de la houille de Newcastle, on obtient : huiles légères, 2% ; phénols, 5 ; huiles lourdes, 12 ; naphthaline, 58 résidu, 23. Avec la houille de Silésie, on obtient : huiles légères, 5 % ; phénols, 0 ; huiles lourdes, 15 ; naphthaline, 0 ; résidu, 80.

En pharmacie, le coaltar s'emploie uniquement comme désinfectant externe sous forme d'émulsion miscible à l'eau (parties égales de coaltar, savon et alcool à 85°, à la dose de 3 % d'eau) ou encore sous forme de coaltar saponiné à l'aide de teinture de bois de Panama (400 % de coaltar). On obtient ainsi un liquide jaune verdâtre que l'on emploie pur ou mélangé de 5 ou 20 parties d'eau. La teinture de quillaya coaltarée (Codex) est une émulsion saponinée analogue, prescrite dans certaines dermatoses prurigineuses.

LE GOUDRON DU VIDE

L'étude qui suit est le résumé des beaux travaux de Pic-tet sur la constitution du goudron du vide.

C'est un liquide huileux, translucide, de couleur brun clair, avec légère fluorescence verte, obtenu par distillation de houille grasse dans le vide partiel (15 mm. de Hg) à moins de 450°. Son odeur est celle du pétrole. Au moment de sa préparation, il surnage l'eau qu'il a entraînée avec lui, mais il s'épaissit bientôt, devient plus foncé et augmente de densité au bout de 3 jours, celle-ci est exactement celle de l'eau ; elle s'élève encore dans la suite. Ce phénomène a lieu aussi bien à l'abri de l'air qu'en sa présence ; il n'est donc pas dû à une oxydation, mais sans doute à une transformation spontanée que subissent certains constituants peu stables.

Après sa distillation fractionnée, on constate que toutes les fractions inférieures à 300° restent liquides, aucune d'elles ne dépose de cristaux. En soumettant ces fractions à l'oxydation on obtient des acides de la série grasse (acétique, propionique, butyrique et oxalique).

On peut donc en conclure que le goudron du vide ne contient pas de quantités notables de composés aromatiques, et en particulier point de *naphtaline* ni d'*anthracène*.

Les fractions supérieures à 300°, distillées dans le vide, cristallisent en partie par le refroidissement. C'est le *mélène* (qui n'est pas un composé aromatique).

Le goudron du vide est un mélange très complexe dans lequel se trouvent des hydrocarbures saturés (29,8 %), des hydrocarbures non saturés (68 %), des alcools (2 %) et des bases (0,2 %).

a) *Les hydrocarbures saturés* du goudron du vide sont des liquides incolores, légèrement fluorescents en bleu, à odeur de pétrole. Formule générale : C_nH^{2n} . Ce sont des dérivés hexahydrogénés du *mésitylène* et du *durène*.

Le *mélène* recueilli dans les fractions de distillation supérieures à 300° est aussi un hydrocarbure saturé ($C^{30}H^{60}$). On le trouve également dans le produit de distillation sèche de la cire d'abeilles.

b) *Les hydrocarbures non saturés* du goudron du vide contiennent des corps de la série C_nH^{2n-4} . Ce sont les dérivés dihydrogénés du *métaxylène*, du *mésitylène* et du *prehnitol*. Les hydrocarbures des fractions de distillations plus élevées appartiennent à différentes séries. L'un d'eux est un hydrure du *fluorène* ; il est probable que les autres sont également polycycliques et incomplètement hydrogénés.

c) *Les alcools* du goudron du vide sont des liquides incolores, limpides, à odeur mentholée. Ils forment une série homologue de la formule générale C_nH^{2n-60} à l'exception de la première fraction de distillation qui est l'*hexahydro-paracrésol*. Ce sont des alcools instables, leur odeur change rapidement et devient semblable à celle des *crésols* et des *xylénols*. Ils se transforment progressivement en *phénols*.

d) *Les phénols* du goudron du vide, distillés au-dessous de 200° , sont des traces de *phénol*, une forte quantité de *m-crésol*, des quantités plus faibles d'*O-*, de *p-crésol* et de *xylénol* 1.2.4. Ils se trouvent dans le goudron ordinaire et proviennent de la transformation spontanée des alcools du goudron du vide.

e) *Les bases*. Le goudron du vide contient 2 p. 1.000 de composés basiques. (Le goudron ordinaire en contient 5 p. 1.000.)

Leur formule générale est celle des dérivés dihydrogénés de la *quinoléïne* et de l'*isoquinoléïne* (que l'on retrouve dans le goudron ordinaire).

Il n'y a pas de *pyridine*.

DEUXIEME PARTIE

TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE DE PRODUCTION DES CANCERS ÉPIDERMIQUES

Les animaux de choix sont le lapin et la souris, surtout la souris qui fait très facilement des cancers de l'épiderme.

Pour les *lapins*, la technique est la suivante :

On badigeonne la face interne de l'oreille au niveau de sa partie moyenne, sur une surface grande comme une pièce de 2 francs ou même plus grande. On peut badigeonner tous les deux ou trois jours et modifier le rythme de ces badigeonnages d'après l'état général des lapins, comme le recommandent Yamaghiwa et Itchikawa. On appliquera le goudron avec un pinceau en frottant quelques instants un tampon d'ouate, une baguette de verre. Il est recommandé d'enlever le goudron desséché des précédents badigeonnages et de dégraisser chaque fois la peau à l'éther de pétrole pour permettre une meilleure pénétration du goudron.

Les lapins seront mis dans les meilleures conditions hygiéniques, cage aérée, nourriture saine et abondante, constituée par des débris de légumes.

Pour les *souris*, la technique est un peu différente. Le rythme des badigeonnages ne devra pas être trop rapide,

un des lots de notre élevage le constata à ses dépens. Ces badigeonnages se feront tous les trois jours et porteront sur la région dorsale, le long de la colonne vertébrale (technique de Roussy), ou bien en un point limité de la nuque, toujours le même et dont l'exiguïté diminuera l'intensité de l'intoxication par le goudron, comme nous avons fait avec nos souris (Prof. J. Sabrazès et A. Hébraud).

Certains font précéder le badigeonnage d'un dégraissement, ou bien d'une épilation à la pince ou au sulfate de soude et au sulfate de baryum à 10 %, ce qui n'est pas utile.

Les souris sont très sensibles à l'intoxication par le goudron; les symptômes sont faciles à reconnaître; tout d'abord leur activité diminue, leur poil perd son lustre, puis s'agglutine en petits pinceaux, laissant voir la peau rose au-dessous. A ce stade, il faut suspendre le badigeonnage jusqu'à retour à l'état normal. Sinon, la mortalité est très élevée et par là-même, les chances de voir naître des épithéliomas diminuent. Un autre point très important est de les placer dans une atmosphère à température constante et douce (18°); une température trop forte, ou un coup de froid, leur sont funestes.

Leur élevage peut se faire en cages ou en bocaux. Dans ce cas, les fonds de bocaux seront garnis de balle d'avoine ou de son avec quoi elles pourront faire leurs nids.

La souris n'aime pas vivre isolée, elle aime le compagnonnage; si on l'isole, après avoir vécu en société, la souris paraît mélancolique, elle ne mange plus et même peut mourir.

Chez le cobaye, les essais des différents auteurs ont tous été négatifs.

CHAPITRE II

LES DIVERS FACTEURS VARIABLES DE L'EXPÉRIMENTATION ET LEUR IMPORTANCE

1° RÔLE DU GOUDRON, DE SES CONSTITUANTS ET RÔLE DE L'ARSENIC.

a) *Goudron cancérigène et goudron non cancérigène.* — Ce sont Bruno Bloch et Dreyfus, expérimentateurs suisses, qui, les premiers, ont signalé que tous les goudrons n'étaient pas également nocifs et que les goudrons les plus cancérigènes étaient ceux qui distillaient à haute température, au delà de 370°, sous la pression atmosphérique. Les premières fractions de distillation, à point d'ébullition bas, moins de 180°, ne produisent pas le cancer. Maisin a signalé que le goudron obtenu dans un four Fisher, à température basse, est inactif; son brai également.

On a remarqué de plus que le goudron provenant de retortes horizontales est plus cancérigène que celui de retortes verticales (Deelman). Or, dans les retortes horizontales, le pourcentage d'hydrocarbures à point d'ébullition élevé est plus important. Bien plus, c'est dans le brai, résidu solide de la distillation du goudron, que les parties cancérigènes se trouvent.

Du brai, Murray a extrait au moyen de l'éther et de l'alcool des produits qui provoquaient le cancer; Maisin, de même, au moyen du benzène; Deelman, au moyen du toluol, du benzol ou de l'acétone; la partie non dissoute dans ces solvants n'était pas cancérigène, la partie dissoute l'était. La partie dissoute dans le toluol, après évaporation

du solvant, est un liquide sirupeux qui, entre 150° et 255° sous 15 mm. de Hg, produit une fraction de distillation particulièrement cancérigène. Les fractions au-dessus de 255° sont moins efficaces.

Bruno Bloch, entre 400° et 440°, a obtenu un dérivé particulièrement actif, et, le traitant par l'acide picrique, a formé des picrates très cancérigènes.

Il est à remarquer que dans le cancer expérimental des animaux par le goudron, les phénols n'aient pas été incriminés et qu'à notre connaissance on n'ait pas tenté des essais avec eux. Alors que pour l'homme, on a cru voir dans les phénols l'agent particulièrement cancérigène.

b) *Le goudron pseudo-électrolysé.* — Ce goudron est préparé par la méthode de Kotzareff : on mélange dans deux verres 40 gr. de goudron de houille et 10 cc. de solution de NaCl à 9 p. 1.000. On réunit les 2 verres par une mèche de coton hydrophile imbibé de solution saline. On plonge dans chaque verre une électrode en platine et on fait passer un courant électrique continu de 220 volts pendant une heure. On obtient ainsi un goudron électrolysé, ou si l'on veut pseudo-électrolysé. Le goudron recueilli au pôle négatif est le plus actif.

Contrôlé par Simoês Raposo, ce goudron ne s'est pas révélé tout à fait aussi actif sur le lapin que le disait Deelman. Mais avec ce même goudron chauffé à 55° avant son application, on a facilement obtenu des cancers au bout de 70 jours d'applications.

c) *Le goudron du vide.* — Il n'est pas cancérigène. De Coulon pense que ce goudron du vide additionné de divers corps, faisant ainsi une reconstitution incomplète du goudron ordinaire, crée un système existant normalement dans le goudron, et qui serait nécessaire pour provoquer le cancer. Il a fait des essais avec l'*acridine*, le *carbazol*, l'*anthracène*, la *naphtaline*. Naphtaline et carbazol associés au goudron du vide sont cancérigènes. Des deux, la combinaison carbazol-goudron du vide l'est le plus.

d) *Le carbazol* est donc un des produits les plus actifs du goudron à condition qu'il soit associé à certains produits contenus dans le goudron du vide. Maisin a fait des essais avec : *carbazol*, *phénanthrène*, *anthracène* et *acridine*. En essayant ces corps à l'état pur, il n'a obtenu chez la souris qu'un cancer, type ulcéré, avec le carbazol.

e) *Rôle de l'arsenic* : L'hypothèse que le cancer du goudron est dû à l'arsenic revient à Bayet. Il est vrai que Leitch et Kennaway ont provoqué chez des souris des cancers par l'arsénite de potassium; Simoês Raposo, au moyen d'une pommade à l'anhydride arsénieux, provoque un cancer chez un lapin. Bayet compare les accidents de l'arsenicisme chronique à ceux des ouvriers manipulant le brai du goudron. Le cancer dans les deux cas a la même évolution. D'autre part, le goudron contient de l'arsenic (nous verrons plus loin dans quelles proportions) et même à faible dose, suffirait à créer l'intoxication chronique préparant la voie au cancer.

Or à cela on peut opposer que dans le goudron, l'arsenic est à dose infime : on en trouve 0 milligramme 31 à 0 milligramme 8 dans 100 grammes de goudron (De Coulon). Et d'autre part, on a de nombreuses observations de cancer aigu du goudron, tant chez l'homme, qu'expérimentalement chez les animaux, cas dans lesquels l'intoxication chronique n'a pas eu le temps de se produire. Ajoutons à cela les arguments de Bierich : l'association de l'arsenic et du goudron paraît retarder les proliférations bénignes ou malignes.

L'arsenic ajouté en très fortes proportions (10 p. 100) au goudron n'augmente pas son pouvoir cancérigène et n'en donne pas à celui qui a perdu le sien par lavage. Le goudron du vide contient deux fois plus d'arsenic que le goudron ordinaire et cependant ne provoque pas le cancer (Simoês Raposo).

Et contrairement aux résultats d'Itchikawa et Baum qui accélèrent la cancérisation en ajoutant de la liqueur de

Fowler aux aliments de leurs lapins, Simoës Raposo constate chez les siens, à la suite de ce traitement, une augmentation de l'embonpoint et une résistance plus grande du cancer; à côté de lui, Schiller injecte à ses souris 0 cc. 2 d'arséniate de soude à 1 p. 2.000 dans la cavité péritonéale deux fois par semaine et constate que la cancérisation est également plus tardive.

Enfin récemment, Roffo et Correa n'ont pas trouvé plus d'arsenic dans les tissus de lapins badigeonnés 25 et 35 jours que dans les lapins normaux. Bayet disait que tant que ce dosage n'aurait pas été fait, personne ne pouvait dire : « l'arsenic n'est pas en cause ». A la suite de tous ces arguments, la cause de l'arsenic paraît donc jugée et l'accusé devoir être innocenté, tout au moins dans sa participation au cancer du goudron.

2° LE MODE D'APPLICATION.

a) *Le facteur temps.* — 1° Le temps joue un rôle capital pour la production des tumeurs; lorsque l'on fait des badigeonnages on peut les faire échelonnés sur une période de temps plus ou moins longue. Ce « *laps de temps* » pendant lequel on badigeonne n'est pas indifférent. Parfois, il a fallu une seule application de goudron (chauffé) pour produire ultérieurement un cancer chez la souris (Findlay). Bang a étudié systématiquement l'influence de ce laps de temps chez la souris. Il a conservé toutes ses souris sept mois après le début des badigeonnages. Un lot fut badigeonné un mois durant : pas de cancer ultérieur. Un lot fut badigeonné deux mois : 2 cancers sur 10 souris. Un autre lot, trois mois : 6 cancers. Un autre lot, quatre mois : 10 cancers. Ses conclusions sont confirmées par les travaux de Maisin et Desmedt.

On voit donc que : *le pourcentage des cancers obtenus en faisant des badigeonnages au goudron à des animaux d'expérience est directement proportionnel à la longueur du laps de temps pendant lequel on a fait ces badigeonnages.*

Itchikawa obtient chez le lapin des papillomes au bout de soixante-dix jours et des cancers au bout de sept cents jours environ de badigeonnages.

2° Une autre notion importante est celle de la « *fréquence* » de ces badigeonnages, du rythme auquel on les fait pendant ce laps de temps. Nous avons fait (Prof. J. Sabrazès et A. Hébraud) un essai en badigeonnant quotidiennement des souris blanches. Aucune d'elles ne fit de cancer ou n'eut le temps d'en faire, car elles moururent toutes intoxiquées par le goudron moins de deux mois après le début des badigeonnages. On fait ordinairement des badigeonnages tous les deux jours, ou tous les trois jours, ou deux fois par semaine, même une seule fois par semaine, si besoin est.

Un rythme lent est utile pour conserver l'état général des animaux, prolonger leur vie et s'assurer ainsi des chances supplémentaires pour observer des cancers. Il est recommandé de modifier le rythme suivant les réactions locales et générales des animaux (Itchikawa et Baum). Le rythme des badigeonnages n'est pas un des facteurs prépondérants pour la production du cancer (Maisin, Raposo, Poletti, malgré l'opinion non prouvée de Murray).

On peut même conclure à la suite de ces travaux que : *le pourcentage des cancers obtenus en faisant des badigeonnages au goudron à des animaux d'expérience avec une fréquence f en un certain laps de temps est sensiblement égal à celui obtenu avec une fréquence double dans le même laps de temps.*

3° La troisième notion importante est celle du « *temps de latence* » nécessaire à l'éclosion du cancer. Son existence a été bien prouvée par Roussy et par Bang. C'est le temps qui s'écoule entre le moment où le badigeonnage a rendu les cellules biologiquement malignes, jusqu'au moment où commence la croissance envahissante. Mais il est difficile d'apprécier le moment où les cellules ont acquis ce potentiel de malignité. Il devient donc très difficile sinon impossible

d'apprécier la longueur exacte de ce temps de latence. Pour Bang, après de nombreuses expériences, ce temps de latence est chez la souris de trois mois en moyenne. Le plus long temps observé fut de huit mois et demi après la cessation des badigeonnages, c'est-à-dire environ le tiers d'une vie de souris. Mais le temps de latence est raccourci si le badigeonnage est poursuivi après que les cellules soient devenues biologiquement malignes.

b) *Agents physiques.* — On a fait jouer aux traumatismes un rôle considérable dans la genèse des cancers (cancers d'irritation, cancers des cicatrices); on a étudié leur rôle dans celle des cancers du goudron.

1° *Influence des scarifications* : Deelman a fait des scarifications à des souris au moyen d'une lancette fine, au nombre de 8 à 10 scarifications cutanées très superficielles. Immédiatement après, application de goudron. Tout cela trois fois par semaine. Le cancer fait son apparition dans 100 pour 100 des cas entre la cinquième et la dixième semaine. On obtient donc ainsi des cancers remarquablement précoces.

Mais Rousy et ses collaborateurs, vérifiant cette méthode, ont eu des résultats négatifs en ce sens que le cancer ne semblait être ni plus fréquent ni plus précoce. Ils concluent qu'il est difficile d'affirmer que les scarifications jouent un rôle activant. Mêmes conclusions formulées par Mougneau de Bordeaux.

2° *Influence du frottement* : Babes et Serbanesco font sur une oreille de lapin un simple badigeonnage, sur l'autre oreille, une friction de cinq minutes avec un tampon imbibé de goudron. Les lésions obtenues dans les deux cas sont différentes; par le badigeonnage, on obtient le folliculo-épithéliome de Yamagiwa; par le frottement on obtient des lésions analogues à celles de la kératose sénile. Le frottement serait prédisposant pour le cancer à la condition de

ne pas le répéter trop souvent, ce qui provoquerait une intoxication aiguë.

3° *Influence des brûlures* : On les fait ordinairement au thermo-cautère, avant le badigeonnage de goudron. Elles semblent prédisposer à la cancérisation (Bang).

Un chauffage préalable de la peau à 70°, tous les jours cinq minutes, pendant six mois, paraît rendre la peau ultérieurement réfractaire à la cancérisation.

4° *La température du goudron badigeonné* : Findlay fait à des souris une seule application de goudron à 70°. Il observe trois cas de cancer sur 75 animaux ainsi traités, cela dans un délai de un an.

Derom badigeonne des souris avec du goudron à 70°, 50°, 37°, et à la température ordinaire. Les animaux du premier lot font des tumeurs plus tôt que ceux frottés aux températures inférieures.

5° *Rôle de diverses radiations* : Pour Bang, les animaux vivant dans l'obscurité présentent des lésions aussi rapidement que les témoins placés à la lumière ordinaire.

Le radium non filtré n'a pas d'action très nette (Roussy).

c) *Agents chimiques.* — 1° *Rôle des métaux* : *Le cadmium*, même à doses infinitésimales, a une action anticancéreuse (Maisin).

Le strontium a une action freinatrice sur le développement du cancer (Maisin).

Le magnésium (inclusion sous-cutanée d'une plaquette métallique ou injection de magnésium colloïdal, par Redding) retarde l'apparition des tumeurs d'environ un mois dans les cas les plus défavorables.

Delbet a fait plusieurs communications au sujet de l'action préventive du chlorure de magnésium sur le cancer du goudron chez les lapins. Aucun d'eux n'a fait de cancer.

Le zinc. C'est un catalyseur qui paraît jouer un rôle important dans l'évolution des tumeurs malignes (Derrien et Cristol). Or on sait que les porphyrines fixent le zinc (Der-

rien et Benoit). C'est ainsi que l'on a pu penser combattre le cancer en provoquant la formation de porphyrines qui fixeraient secondairement le zinc catalyseur. Pour cela, on utilise le sulfonal qui est particulièrement porphyrinogène; Montpellier et Bonomo ont étudié l'action du chlorure de zinc et celle des médicaments producteurs de porphyrinurie sur l'évolution du cancer du goudron chez la souris blanche.

Ils concluent que l'imprégnation des téguments par un goudron riche en chlorure de zinc retarderait plutôt la production des états hyperplasiques. D'autre part, le sulfonal, toxique, a tué les souris prématurément, ne permettant aucune conclusion au sujet du rôle de la fixation du zinc par les porphyrines.

Le fer : Le citrate de fer semble assurer la constance de l'action de la surrénale dans son rôle freinateur du cancer du goudron (Arloing).

2° Influence de corps gras et de l'huile de paraffine : Nakahara a rendu les souris réfractaires au cancer du goudron en leur injectant de l'huile d'olive. Lecloux a appliqué localement des sels d'acides gras, et a retardé l'apparition de processus cancéreux. A ce sujet nous rappelons qu'il a été suggéré une méthode permettant d'obtenir plus facilement des cancers expérimentaux par le goudron. Elle consiste à nettoyer la peau de l'animal avec un tampon d'éther avant le badigeonnage, afin d'enlever une couche protectrice de corps gras, empêchant l'action irritative du goudron.

Lecloux a également fait à des souris néoplasiques par le goudron, des injections intrapéritonéales d'huile de paraffine qui provoquèrent un autolysat de la tumeur avec ralentissement de son évolution. De même, avec une suspension d'oléate ferreux.

En résumé, l'huile de paraffine et certains corps gras semblent à haute dose avoir une action empêchante sur le développement du cancer du goudron; cependant, signalons les travaux de Lée, Fuduka et Kmoshita qui accélèrent le cancer des lapins par injection de lanoline.

d) *Traitement des animaux d'expérience par la pulpe de peau embryonnaire de souris. Tumorothérapie.* — Fibiger pensait ainsi provoquer une sorte d'immunité à la cancérisation épidermique par le goudron. Il a opéré sur un important matériel. Et il conclut qu'il n'est pas possible d'attribuer aux inoculations de peau embryonnaire homologue aucun effet sur le développement du cancer primitif cutané du goudron chez la souris, résultat qui s'accorde avec ceux qui ont été obtenus sur l'immunisation contre les tumeurs spontanées des souris. Cependant ces souris ainsi traitées présentent une fréquence deux fois moindre des métastases. (Résultats contrôlés par Harald Westergaard.)

Dans un autre ordre d'idées signalons que Nègre et Valtis ont fait des injections de peau et de viscères de souris badigeonnées au goudron en des points différents. Ils ont obtenu un adénocarcinome de l'aine et une tumeur indéterminée de l'aine. Ces tumeurs se sont développées dans la région inoculée, cinq à sept mois après l'inoculation.

Les souris injectées avec des suspensions fraîches de tumeurs du goudron pendant toute la durée des badigeonnages au goudron ne font pas plus facilement de tumeurs que les contrôles. Plutôt résistance à peine marquée (Maisin).

Ménétrier a constaté que le sérum de cancéreux en voie de généralisation paraissait activer la croissance des tumeurs du lapin (mais trop petit matériel d'expérience).

En somme rien de très positif ne ressort de ces divers essais, sauf peut-être les résultats obtenus par Nègre et Valtis, et ceux de Fibiger sur les métastases.

3° VARIATIONS AVEC LES ANIMAUX.

Nous étudierons les influences de l'espèce, de la race, de la couleur, de l'âge, du sexe, de l'hérédité particulière et des prédispositions locales.

a) L'influence de l'espèce a été étudiée en particulier par

Bruno Bloch et Dreyfuss, de Berne, qui firent des essais sur le lapin, le cobaye et la souris. Les résultats furent négatifs sur le cobaye, alors que sur la souris et sur le lapin on pouvait obtenir le cancer. Des deux, la souris fait beaucoup plus facilement des épithéliomas. C'est l'animal de choix. Le rat se prête bien à la production de sarcomes à la suite d'injections sous-cutanées de goudron.

Itchikawa obtient chez le lapin 5,8 p. 100 de cancers épithéliaux, 17,1 p. 100 de papillomes simples et au stade pré-épithéliomateux.

b) *La race* : Yamagiwa étudia l'influence de la race chez le lapin. Les lapins de race belge font plus facilement du cancer.

c) *La couleur* : Pour le lapin, la couleur n'a pas d'influence (Yamagiwa), mais pour Leroux les lapins noirs ont des tumeurs plus précoces, plus nombreuses et plus volumineuses.

d) *L'âge* : Pour Mlle Dobrovolskaïa, le cancer spontané chez la souris varie ainsi : Adéno-carcinome du poumon : fréquence accrue à mesure qu'on approche de la vieillesse. Pour le sarcome, l'âge est indéterminé; pour l'adéno-carcinome de la mamelle, il existe un « *âge du cancer* » entre 6 mois et 1 an; le cancer épithélial cutané spontané est rare. Pour Bang, le cancer expérimental par le goudron se produit avec la même fréquence et la même rapidité chez les souris adultes que chez les souris très jeunes (de 18 à 24 jours), ces animaux étant encore allaités.

e) *Hérédité* : Lynch a étudié l'influence de l'hérédité sur la souris au point de vue du cancer du goudron. Il n'a pas observé de différences dans deux lots de souris badigeonnées au goudron. L'un de ces lots étant constitué de souris témoins, l'autre, de souris dont la souche donnait un pourcentage élevé de tumeurs spontanées de la mamelle. De même, rien de particulier chez des souris et leurs descendantes badigeonnées au goudron après avoir été opérées de

cancer spontané de la mamelle. Seules les souris à tumeur primitive ayant récidivé ont marqué une résistance à la formation du cancer du goudron. Ces constatations sont en opposition avec celles faites par Murray et par Truffi.

f) *Prédispositions locales* : Les auteurs japonais ont remarqué que sur le lapin, c'était la face interne de l'oreille qui faisait le plus facilement des cancers. Pour la souris des recherches systématiques sur toute la surface cutanée ont montré que c'était la région de la nuque. Roussy et ses collaborateurs ont badigeonné la peau du dos des souris tout le long de la colonne vertébrale. On obtient ainsi des végétations qui naissent le plus souvent dans la région interscapulaire.

Mais on se rend compte que pour une même espèce, dans les mêmes conditions expérimentales (identité du goudron, même âge, même région badigeonnée, etc.), il existe de grandes différences dans les résultats. Il s'agit donc de différence de réceptivité, certains animaux offrant au développement de la tumeur un *terrain* favorable, les autres semblant jouir d'une immunité naturelle anticancéreuse.

Au cours de nos expériences (Prof. J. Sabrazès et A. Hébraud), nous avons nous-mêmes remarqué qu'entre deux souris de même portée, blanches toutes deux, badigeonnées avec le même goudron, dans la même région, et simultanément, l'une d'elles fit un cancer au bout de six mois, l'autre ne fit que de petites végétations papillaires dans le même temps (souris N^o 147a et N^o 191).

On s'aperçoit ainsi que lorsque l'on veut expérimenter scientifiquement et faire jouer certaines variables en conservant les autres éléments expérimentaux constants, on est gêné par cette notion du terrain variable, du coefficient individuel, qui modifie à lui seul, dans de grandes proportions, les résultats, et diminue d'autant la valeur des faits rapportés.

4° QUELQUES MODIFICATIONS EXPÉRIMENTALES DE L'ÉTAT
PHYSIOLOGIQUE DES ANIMAUX ET LEURS INFLUENCES
SUR LA PRODUCTION DU CANCER DU GOUDRON.

a) *Rôle du système nerveux.* — Les premières recherches sur le rôle du système nerveux dans la naissance et la croissance des cancers du goudron ont été faites par Itchikawa, Baum et Uwatoko. Ces travaux ont été confirmés par Rémond, Bernardheid, Sendrail, Kotzareff et Mareillas. Il en ressort que chez le lapin une neurectomie des nerfs moteurs et sensitifs innervant l'oreille rend plus difficile la formation d'épithéliomas.

Une sympathectomie hâte la formation et accélère la croissance des tumeurs expérimentales.

La neurectomie et la sympathectomie combinées produisent deux actions antagonistes. Des deux, c'est la sympathectomie qui l'emporte.

On pense ainsi que la prépondérance vagale dans l'équilibre du tonu-neuro-végétatif est un élément favorable à la prolifération cancéreuse. Engel pense que le goudron altère les nerfs de la région badigeonnée, par ses hydrocarbures dissolvant les corps de la série grasse, et serait ainsi une cause nouvelle de cancérisation.

Il faut signaler cependant que Tavares et Morais ne trouvent à la sympathectomie aucun rôle prédisposant ; de même pour Auler et Heim. En définitive, il est difficile d'apporter une conclusion nette, d'autant plus que tous ces travaux n'ont pas porté sur un nombre de cas suffisant et la technique variait avec chaque expérimentateur.

b) *Influence des glandes endocrines.* — Nous rassemblons ici à titre documentaire les divers travaux étudiant l'influence des extraits d'organes et des glandes endocrines sur le développement du cancer du goudron uniquement. Nous laissons naturellement de côté les innombrables essais similaires faits sur le cancer greffé.

Hypophyse. — Les travaux de Seel sur l'extrait hypophysaire à 10 % montrent que 55,5 % des animaux traités à l'hypophyse font un cancer, tandis que les animaux de contrôle en font 91 %. Le cancer une fois né chez les animaux traités, on observe une croissance beaucoup plus lente de la tumeur.

Thymus et thyroïde. — Recherches de Babès : Le thymus de lapin s'atrophie sous l'influence des badigeonnages de goudron et d'une façon très nette au fur et à mesure que progresse le cancer du goudron. L'atrophie du thymus entraînerait à son tour une atrophie de la thyroïde avec disparition de la colloïde.

Les relations du thymus et de la thyroïde sont étroites. La thyroïde joue un rôle dans la libération des nucléoprotéides thymiques nécessaires aux mitoses (Dustin). Enfin, l'intégrité du fonctionnement du thymus et de la thyroïde paraissent nettement en rapport avec l'immunité contre le cancer du goudron.

Glandes sexuelles. Castration. — Il semble que le papillome, une fois apparu, se cancérisse plus vite chez la souris mâle castrée que chez la souris normale. D'autre part, chez la souris castrée, les métastases sont deux fois plus fréquentes (Maisin). Mais, pour Engel, la castration correspond à un certain retard de la croissance des tumeurs, peut-être en rapport avec l'hypertrophie secondaire du thymus.

En fait, les glandes sexuelles, tout au moins les glandes mâles, paraissent avoir peu d'action sur le développement du cancer.

Insuline. — Witzleben injecte 0 cc. 3 d'insuline tous les deux jours à des lapins. Ceux-ci ne sont devenus ni cancéreux ni papillomateux au bout de sept semaines. Résultats qui correspondent avec ceux de Munzner et Rupp sur le cancer du goudron chez la souris.

Surrénale. — La croissance des tumeurs de souris trai-

tées par l'extrait de surrénales de lapins (préparés avec des injections d'épithéliomas de souris en émulsion) est ralentie dans la proportion de 16 à 5 dans 75 % des cas. Dans 25 %, la tumeur se fixe et prend un caractère squirrheux (Arloing).

Extraits viscéraux (Maisin). — Les extraits éthérés de *cerveau*, de *rate*, de thymus chez la souris, de *foie* chez le lapin ont une action nettement freinatrice sur le développement du cancer du goudron.

Les optones d'Habderhalden (extraits de sucs digestifs) favorisent la croissance des tumeurs.

Système réticulo-endothélial. — Le blocage du système réticulo-endothélial paraît nettement retarder sinon empêcher la cancérisation. Mais il y a un gros déchet par suite des méthodes employées pour obtenir ce blocage qui se fait soit par splénectomie, soit par injections multiples de collargol à 2 p. 1.000 intraveineux ou intracardiaque (Rémond, Sendrail, Roudil). Pour Waterman, les extraits éthérés d'organes réticulo-endothéliaux (rate, ganglions) ont une action lytique sur les tumeurs du goudron ; mais pour Rémond, au contraire, ces extraits seraient stimulants. Quoique ces auteurs n'aient pas la même opinion sur l'efficacité de leurs extraits, il semble cependant y avoir une corrélation entre l'activité du système réticulo-endothélial et la croissance des tumeurs du goudron.

Gravidité et lactation. — Quatre grossesses ont chaque fois accéléré la croissance de tumeurs qui redisparaissaient presque complètement pendant la lactation (observation de Krotkina sur une lapine badigeonnée au goudron et ayant un épithélioma squirrheux).

c) *Rôle des parasites dans la cancérisation par le goudron*. — Ce serait remettre en jeu ici toutes les théories et les preuves que l'on a accumulées pour établir le rôle des parasites dans la cancérisation en général, en considérant

le rôle certain des parasites dans quelques cas bien déterminés, comme le cancer spiroptérien par exemple.

Notons dans le cas du cancer du goudron l'opinion de Borrel qui pense que le goudron favorise l'intervention d'une filaire qu'il a retrouvée cinq fois dans le plan trophique de la peau des souris badigeonnées. On a signalé à plusieurs reprises des nématodes, des coccidies (*Klosiella muris*) (Bonne, Mougneau). Mais les lapins et les souris sont spontanément et considérablement parasités par les hôtes les plus divers. Il se pourrait cependant que le parasitisme joue un rôle parmi les causes favorisantes dans certains cas.

d) *Nourriture.* La cholestérine ajoutée à la nourriture des souris en expérience facilite la cancérisation (Eber, Klinge, Wacker).

Les vitamines : un régime carencé en vitamines ne paraît pas faciliter la cancérisation (Gauducheau).

Dans nos expériences sur les souris (Prof. J. Sabrazès et A. Hébraud), nous avons nourri un certain nombre d'entre elles de la façon suivante : Tous les matins, lait bouilli et pain rassis ; d'autre part, la litière était de sciure de bois et non de balle d'avoine. Nous pensons avoir mis ainsi nos animaux à un régime aussi pauvre que possible en vitamines.

Ces souris ont toutes très mal supporté les badigeonnages ; à la suite de chacun d'eux, leur poil se hérissait, elles perdaient leur activité et mettaient parfois une semaine à se remettre, incomplètement d'ailleurs, avant que l'on puisse recommencer à les badigeonner. Nous avons eu une forte mortalité avant l'apparition de lésions hyperplasiques même bénignes. Trois d'entre elles qui avaient survécu à leurs congénères furent mises ensuite au régime du lait cru. Deux firent un cancer (N° N° 147a).

TROISIEME PARTIE

L'ACTION LOCALE ET L'ACTION GÉNÉRALE DU GOUDRON

Nous étudierons tour à tour l'action locale du goudron sur la peau des animaux d'expérience, puis au niveau des différents viscères, essais qui n'ont pas été menés d'une façon aussi systématique que pour la peau. Nous étudierons ensuite l'action générale du goudron, c'est-à-dire son action toxique générale et les lésions viscérales qui en découlent, d'une part ; et d'autre part, les phénomènes d'hyperplasies néoplasiques bénignes ou malignes qui peuvent se manifester à distance des régions où l'on applique le goudron.

CHAPITRE PREMIER

ACTION LOCALE DU GOUDRON

A. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA PEAU GOUDRONNÉE.

1° *Description macroscopique des lésions.* — L'épiderme badigeonné de l'animal passe par différents aspects au point d'application. On observe tout d'abord une chute des poils, la peau au-dessous se présente alors comme une surface lisse, vernissée, puis elle s'épaissit progressivement, prend un aspect granuleux ; il se produit ensuite des fissures et apparaissent alors des croûtes. Au bout d'un temps

plus ou moins long ces fissures se creusent, des végétations se forment, des nodosités épaississent l'épiderme; on a alors des papillomes à base plus ou moins étalée, certains se pédiculisent, véritables battants de cloche; d'autres s'hyperkératinisent et forment des cornes cutanées. Puis, la base s'infiltré, s'épaissit, des hémorragies peuvent se produire, la tumeur devient arrondie et irrégulière, son volume s'accroît, des métastases se produisent au niveau des ganglions rétro-auriculaires (chez le lapin), le cancer est constitué.

Parfois, cependant, le cancer a un aspect ulcéreux.

Dans tous les cas, l'évolution n'aboutit pas jusqu'au cancer constitué, elle peut s'arrêter à un des stades intermédiaires. On observe parfois une involution qui repasse par les stades précédents, pouvant aboutir à une véritable guérison.

Chez le lapin noir, il se forme des lésions un peu particulières : après un certain temps de goudronnage, de petites surfaces limitées saillent, comprenant quelques follicules pileux, et ces saillies sont décolorées, blanchâtres. Ces lésions évoluent ultérieurement comme nous l'avons indiqué plus haut.

En somme les lésions macroscopiques sont successivement : l'alopecie simple (apparaît du 3^e au 6^e jour chez la souris), les formations papillaires (au bout de 100 jours), les papillomes et les cornes, puis l'épithélioma. Les ulcérations sont fréquentes à ces divers stades.

2° *Descriptions microscopiques des lésions.* — Yamaghiwa, Itchikawa et Baum, chez le lapin; Fibiger, Bierich, Bloch, Roussy, Deelman, chez la souris, ont étudié les lésions produites par le badigeonnage de goudron sur la peau.

Dès les premiers badigeonnages, on note la dilatation et quelquefois l'hémorragie des capillaires sanguins dermiques, la formation de vésicules d'œdème exsudatif. Cette dilatation des capillaires sanguins est le résultat de l'action

paralytique du goudron sur les nerfs périphériques des vaisseaux (Engel) ; l'œdème, la nécrose et l'ulcération sont les résultats de l'action corrosive.

1° *Première période.* Réaction de l'épithélium :

On observe en premier lieu une alopecie correspondant à une atrophie des follicules pileux avec ou sans réaction inflammatoire.

Puis on peut constater trois types différents : l'épidermite atrophique, pouvant aboutir à une ulcération superficielle, il ne subsiste alors qu'une seule assise épithéliale sans morphologie précise (Roussy). L'épidermite dystrophique où la morphologie cellulaire est modifiée et la distinction entre la basale et le corps muqueux est impossible.

Enfin, une hyperplasie et hypertrophie diffuses, avec :

a) Réaction des cellules épithéliales avec : augmentation du nombre des mitoses dans la couche basale, épaissement de la couche du corps muqueux de Malpighi, augmentation du nombre des cellules granuleuses et hyperkératose. L'épaisseur totale du tissu épithélial peut devenir cinq à dix fois plus grande que celle de la peau normale. Il se forme des bourgeons inter-papillaires qui produisent des cellules du corps muqueux, de la couche granuleuse et de la couche cornée. L'hyperplasie est plus marquée dans l'épithélium du follicule pileux qui se dilate progressivement en raison de cette hyperplasie et de l'hyperkératose qui l'accompagne.

Dans la glande sébacée il peut y avoir métaplasie des cellules.

Le pigment mélanique diminue de plus en plus dans les cellules épithéliales de la couche basale pour se condenser dans les chromatophores de cette même couche. Ce pigment est assez mobile, pouvant ultérieurement disparaître de ces chromatophores pour réapparaître dans les cellules épithéliales.

b) Réaction de l'hypoderme : Elle est marquée par : la réaction vasculaire qui se voit surtout près de la basale,

l'hypertrophie des cellules endothéliales avec formation de néocapillaires. Après deux ou trois semaines, la dilatation diminue, mais le nombre de néocapillaires augmente, surtout autour des nouveaux bourgeons inter-papillaires.

La réaction du tissu conjonctif consiste en un développement des fibroblastes proportionnel à celui des néocapillaires, surtout au niveau de la basale ; néocapillaires et fibroblastes jeunes tendent à remplacer et à refouler l'ancien tissu. Les cellules migratrices varient suivant que l'on se trouve chez le lapin ou chez la souris. Nous en reparlerons ultérieurement.

2° Itchikawa décrit une *deuxième période*, l'hyperplasie localisée avec développement de papillome et d'adénome sébacé.

Le papillome, sessile ou pédiculé, est appelé par les Japonais folliculo-épithéliome bénin. Il s'observe rarement, n'est pas le stade intermédiaire nécessaire à la production du cancer, et si la cancérisation doit avoir lieu à ses dépens, le stade papillome est alors bref.

L'adénome sébacé (adéno-épithéliome sébacé bénin d'Itchikawa) : les cellules des glandes sébacées métaplasient et prolifèrent, la couche basale, nette mais plissée, les mitoses normales, les noyaux petits, la kératinisation peu marquée, le protoplasme des cellules épais et granuleux.

L'hypoderme présente une réaction vasculaire plus accentuée, les fibres élastiques disparaissent autour des cordons néoplasiques, la réaction fibroblastique est marquée, les cellules migratrices comme dans la période précédente.

3° *Troisième période* d'épithélioma malpighien (folliculo-épithéliome malin et adéno-épithéliome sébacé malin au premier stade et au stade approché d'Itchikawa).

L'épithélioma malpighien au début montre : une dissociation des cellules épithéliales de la couche basale et du corps muqueux du follicule pileux. Pénétration des cellules épithéliales dans les espaces conjonctifs et les capillaires lymphatiques. Ebauche de globes cornés. Mitoses nom-

breuses, mais typiques, parakératose peu accentuée. Puis la parakératose s'accroît, les mitoses deviennent plus nombreuses et plus atypiques, les granulations des cellules du corps muqueux commencent à disparaître, les cellules pénètrent jusqu'au cartilage. Tandis que dans l'adéno-épithéliome sébacé malin au début, la parakératose reste peu marquée. La dyskératose est plus accentuée.

L'hypoderme : ses vaisseaux ont une réaction marquée autour des cordons néoplasiques. Le tissu conjonctif est parfois comme œdémateux avec dégénérescence cellulaire et formation d'un tissu myxoïde. La néoformation des fibroblastes est moins marquée que dans la deuxième période. Les fibres élastiques diminuent beaucoup et sont absentes autour des cordons néoplasiques.

4° *Quatrième période* : l'épithélioma constitué (carcinome achevé d'Itchikawa) des types malpighien, sébacé, intermédiaire (malpighien et sébacé réunis). On voit nettement l'émancipation des cellules, leur formation en réseaux, leur dissociation, la parakératose des cellules épithéliales, leur pénétration dans le tissu conjonctif, l'effondrement du cartilage. Dans le type malpighien, les globes cornés sont bien kératinisés, les réseaux nets. Dans le type sébacé où la différenciation en cellules épineuses est moins nette et l'émancipation moins marquée, la différenciation des épines de Schültze est peu accentuée, les globes cornés non kératinisés. Dans les deux cas, mitoses nombreuses et atypiques.

Réaction du derme : Les espaces lymphatiques et sanguins sont très nombreux ; ils se dilatent dans la partie superficielle de la tumeur. Les fibroblastes de nouvelle formation ne sont pas bien différenciés ainsi que les fibres collagènes, sauf au centre de la tumeur. Pas de fibres élastiques.

Tumeurs dites épithélio-sarcomes. — Cette étude est intéressante car elle soulève à nouveau les controverses sus-

citées par l'interprétation des tumeurs dites mixtes chez l'homme.

Ehrlich et Apolant les interprètent comme un épithélioma à faible malignité, que le stroma conjonctif envahit, supplante en simulant un sarcome. S'agit-il de tumeurs combinées (Hansemann), ou bien une simple métaplasie des cellules épidermiques en cellules conjonctives (Masson et Peyron).

Chez le lapin, les cas sont rares : 4 en tout furent observés par les auteurs japonais. Dans les cas observés chez la souris, 5 cas sur 93 épithéliomas par Bang et 3 cas par Roussy, on avait une tumeur ayant par place l'aspect d'un épithélioma malpighien à globes cornés et revêtant ailleurs l'image histologique d'un sarcome fuso-cellulaire, avec tourbillons entrecroisés de cellules allongées avec lacunes sanguines. Roussy n'a jamais observé de tumeurs ayant uniquement l'aspect sarcomateux.

Une étude cytologique plus approfondie montre des aspects nettement intermédiaires entre l'épithélioma et le sarcome et permet à Roussy d'interpréter ces tumeurs comme des épithéliomas présentant une métaplasie apparente, c'est-à-dire de forme et d'aspect, et non une métaplasie réelle, de fonction. Il propose la dénomination d'épithéliomas fuso-cellulaires.

Réactions péritumorales. — A propos de chaque stade de la formation néoplasique, bénigne, puis maligne, nous avons décrit la réaction vaso-conjonctive péritumorale. Cependant, divers faits procédant d'une réaction de défense sont intéressants à signaler.

On observe parfois une barrière épaisse et serrée de fibroblastes, séparant partiellement mais nettement la tumeur maligne du tissu sous-jacent, formant obstacle à l'extension de la tumeur. Au-dessous de cette barrière, on peut trouver isolés des amas cornés, sans cellule vivante, entourés d'une réaction macrophagique. C'est une réaction de défense évidente.

M. le professeur Sabrazès et nous-même avons observé, dans un de nos cas d'épithélioma spino-cellulaire de la souris, un très gros kyste contenant des débris cornés au centre, des résidus de noyaux pycnotiques sur les bords, et limité à sa périphérie par une solide coque collagène et fibroblastique dont nous donnons une photographie. Ce processus défensif ne circonscrivait pas l'épithélioma en entier qui continuait à proliférer non loin de là, au milieu d'une forte réaction collagène.

Un autre type de réaction est le type à polynucléaires, bien décrit par Roussy.

On rencontre fréquemment à la base des tumeurs du goudron une infiltration inflammatoire à polynucléaires; elle s'observe souvent tout au début du badigeonnage. Quand la tumeur est constituée, cette réaction peut devenir plus intense. La disposition topographique des polynucléaires rappelle la disposition de la barrière fibroblastique signalée plus haut. Ils forment une nappe soulignant la tumeur et l'isole du tissu sous-jacent.

Cette nappe est une zone de clivage pour la tumeur qui peut tomber en entier, son lit étant formé par une lame de pus. L'examen histologique montre alors qu'il n'existe plus trace de tumeur. Il arrive cependant que cette élimination ne soit pas suffisante, il peut rester un fragment de tumeur qui continue à proliférer.

Roussy interprète cette nappe leucocytaire non comme une simple réaction inflammatoire secondaire à une ulcération, mais comme une réaction de défense locale.

La question des mastzellen chez la souris. — Normalement, on trouve dans la peau des souris d'abondantes mastzellen disposées autour des follicules pileux, et prédominant dans le derme profond et l'hypoderme, jusqu'au tissu musculaire. Les mastzellen sont de forme ovale, munis de prolongements, d'un noyau rond, unique généralement, mais qui peut être allongé et quelquefois double, avec chro-

matine réticulée et deux ou trois grands nucléoles. Le protoplasme a des limites irrégulières et des granulations rondes de même grandeur régulièrement disposées dans le protoplasme. Il est doué d'une affinité marquée pour les colorants basiques, propriété qui va de pair avec la métachromasie. Chez la souris, ces granulations ont une grande affinité pour l'hématoxyline.

Quatre types de mastzellen sont décrits par Urtubey, ce sont : 1° la grande cellule à protoplasme ovalaire ; 2° la grande cellule à protoplasme découpé ; 3° la grande cellule à protoplasme étendu et irrégulier ; 4° la cellule fusiforme. Les deux premiers types sont des formes jeunes, les deux seconds types des formes plus âgées.

Il existe un autre type cellulaire plus abondant dans la peau traitée par le goudron et qui paraît être la première phase des formes indifférenciées de l'hémohistioblaste (Roca de Vinyals). Cette cellule, on le sait, peut se différencier en lymphocyte, en polynucléaire ou en mastzelle. Elle a un noyau rond, un protoplasme basophile, avec peu de granulations basophiles.

Dans le derme superficiel de la peau normale, on trouve encore de petits éléments étoilés avec des granulations basophiles, non colorés par les couleurs basiques d'aniline, interprétés par de Vinyals comme clasmocytes. Peyron, au milieu des mastzellen, retrouve des éléments (coloration éosine-orange-bleu de toluidine Dominici) qui sont incolores et à granulations jaunâtres qu'il ne faut pas interpréter comme des granulations de goudron. Ces éléments sont globuleux, à plusieurs noyaux, pouvant alors avoir des dimensions importantes. Moins nombreux que les mastocytes, ils s'observent par places, groupés en plages irrégulières. Ils paraissent dériver des cellules migratrices de Maximow au repos (clasmatocytes), qui font partie, à l'état normal, du tissu sous-cutané de la souris au même titre que les mastocytes. Ces deux sortes d'éléments sont très abondants chez la souris et le rat,

surtout quand ils sont badigeonnés au goudron. Ils sont beaucoup plus rares chez le lapin.

Borrel a étudié les mastzellen de la souris par une technique particulière. La peau est rasée, étalée, fixée, puis colorée. Elle est ensuite examinée à plat par coupes tangentielles ou bien clivée. Les mastzellen sont colorés par le bleu de toluidine différencié dans l'acide acétique. Par clivage de la peau, il montre que ces cellules sont, en majorité, comprises dans une membrane qu'il est possible d'isoler et que les cellules à granulations font partie d'un plan véritable, une sorte de syncytium. C'est, pour la souris blanche, un système trophique comparable au plan pigmentaire. Ce plan n'est pas limité au derme. Il se prolonge dans tout le tissu interstitiel de l'organisme.

Après huit à dix jours de traitement par le goudron, outre les lésions épidermiques, on remarque une augmentation des mastzellen du type jeune. Augmentation plus intense dans le derme profond avec tendance à envahir le derme superficiel. Cette invasion est très nette au deuxième mois du traitement : ces mastzellen forment alors de petits granulomes avec types de mastzellen âgés prédominants. Ces cellules forment de véritables noevis intra-épidermiques ou sous-épidermiques et les prolongements de ces cellules s'insinuent entre les cellules de la couche malpighienne qui sont dissociées. Autour des follicules pileux, dans le derme, dans l'épiderme, l'accumulation est énorme. Il semble donc bien qu'il y ait là une réaction très particulière et qui puisse ouvrir la voie à toutes les infections. Borrel rappelle que les noevis pigmentés, le xéroderma pigmentosum, sont souvent le point de départ de cancers; que les rayons X, les brûlures, la syphilis, toutes causes qui intéressent particulièrement le système pigmentaire ou trophique, sont aussi le point de départ de cancers.

Après la fin du traitement par le goudron, on peut encore observer dans le derme une grande prépondé-

rance de mastzellen. surtout du type jeune. Malgré la forte infiltration de ces cellules pendant le traitement par le goudron, quand en un point apparaît une formation néoplasique, quelle que soit sa malignité, on observe dans le stroma qui entoure ce noyau l'absence absolue des mastzellen. On ne trouve pas non plus ces éléments dans les épithéliomas du goudron. Aussi, de Vinyals affirme qu'en réalité il existe une réaction des mastzellen sous l'action du goudron, mais cette réaction est une conséquence de la dermite produite, et non pas une stroma-réaction anti-cancéreuse.

Pour conclure, la mastzelle serait un macrophage banal et peut-être une cellule épithéliale en voie de migration dans le derme (Peyron).

La dermite produite par le goudron chez la souris se manifeste par une intense infiltration de mastzellen.

Ces mastzellen sont d'origine histioblastique pour de Vinyals.

Cette infiltration peut produire de petits granulomes ; elle n'a aucune valeur comme stroma-réaction anti-cancéreuse.

Innervation des tumeurs. — Pensant que l'innervation des tumeurs pouvait avoir un rôle important dans leur développement, Itchikawa, Baum et Uwatoko ont étudié les terminaisons nerveuses dans le cancer du goudron (hypothèse de Engel). Ils colorent les nerfs dans les boyaux épithéliaux par les méthodes du bleu de méthylène, de Silber d'après Gad, et de Bielschowsky. Au stade hyperplasie limitée, dans les faisceaux nerveux importants, il n'y a pas de dégénérescence notable ; dans la plupart des néo-vaisseaux capillaires sanguins et lymphatiques, il existe de fines fibres nerveuses ; dans la couche épithéliale, les terminaisons nerveuses aboutissent à la basale et aux cellules granuleuses, quelquefois à la couche kératinisée.

Dans le carcinome à son premier stade, la prolifération des nerfs est plus visible dans et autour des boyaux néoplasiques. En certains points du plexus sous-épithélial, les fibres augmentent beaucoup ; quelques-unes sont irrégulières et en spirales et présentent une figure semblable à celle des corpuscules de Meissner ou de Kraus.

Dans le carcinome approché et achevé, il y a nettement au niveau des cordons cancéreux des fibres nerveuses et leurs terminaisons, visibles dans la couche malpighienne et dans la couche kératinisée. Fines ou épaisses ramifiées, s'anastomosant, nombreuses dans les grandes travées néoplasiques, plus rares dans les petites qui sont entourées par les fibres nerveuses des néo-capillaires, ces fibres pénètrent ensuite dans la travée. Dans le stroma et le derme, les fibres se désordonnent par suite de l'infiltration des cordons néoplasiques. Dans les adéno-épithéliomes sébacés, les fibres nerveuses sont plus rares.

B. — ESSAIS DE PRODUCTION DE CANCERS VISCÉRAUX DU GOUDRON PAR LA MÉTHODE DIRECTE

Depuis 1920, où Yamagiwa fit des essais sur la mamelle de la lapine, on fit quelques essais pour produire d'autres épithéliomas viscéraux. C'est ainsi que Ménétrier obtint un cancer de l'estomac chez le rat. Lacassagne et Monod un sarcome du testicule, Maisin et Picard des cancers de la vessie. Enfin, Mercier et Gosselin obtinrent le lymphadénome expérimental. Les techniques employées furent les suivantes :

a) Yamagiwa et Murayama, vingt-trois fois sur 188 lapins, obtinrent un cancer en injectant une à deux fois par mois, *dans la glande mammaire*, 0,3 à 0,5 cc. d'extrait de goudron, de goudron pur, de mélange de goudron-lanoline, d'huile de paraffine goudronnée, d'huile d'olive simple ou d'huile de paraffine. Seedorff, lui, injecte 0,5 mmc. de goudron tantôt pur, tantôt mélangé à de la

lanoline. Sur 39 lapins, 8 survivent un an après. Aucun cas de tumeur maligne glandulaire ne fut observé, mais il se produisit chez presque tous une métaplasie de l'épithélium cylindrique en épithélium pavimenteux stratifié. Dans les cas les plus favorables, cet épithélium pavimenteux présentait en outre une croissance hétérotopique en profondeur caractérisée par des bourgeons épithéliaux s'enfonçant dans le stroma mammaire. Il paraît donc pour Seedoff très difficile de produire chez le lapin un adéno-épithéliome mammaire vrai.

Mais, dans leurs travaux antérieurs, Yamagiwa et Murayama obtinrent, avec leur technique sus-indiquée, la prolifération de l'épithélium des conduits excréteurs, parfois une adénomatose, parfois des adéno-épithéliomes ayant un aspect canaliculaire ramifié (2.8 %). Ils ont également observé une métaplasie épidermoïde et des épithéliomas du type malpighien (7 %).

Quelques essais isolés sur des souris (Tsutsui et d'autres) aboutirent chez quelques-unes à la production d'adénocarcinomes. Mais l'on connaît la fréquence et la facilité de la production d'épithélioma mammaire spontané chez la souris. (Nous en avons observé nous-même deux cas, contrôlés histologiquement, sur un effectif de 20 souris environ.)

b) Le cancer de l'estomac expérimental fut réalisé chez le rat par Ménétrier, en 1924. Il injecta du goudron dans les régions péri-gastriques, péri-rénales, péri-hépatiques (12 injections, à la dose totale de 1 à 2 grammes, réparties sur un an). Il obtint un cancer de la région cardiaque de l'estomac, là où le revêtement est pavimenteux stratifié. C'était un épithélioma pavimenteux, à globes cornés, qui avait ulcéré la muqueuse et qui végétait dans la sous-muqueuse. Il fit, en outre, des essais sur le foie, le rein, le pancréas, le testicule et n'obtint aucun résultat.

c) Essais sur le testicule. — Lacassagne et Monod, en 1924, firent des essais sur des rats badigeonnés au gou-

dron à qui ils injectèrent de une à quatre gouttes de goudron dans le testicule. Vingt jours après, ils font une deuxième injection ; deux à sept semaines après, tous les rats sont morts. Le goudron a provoqué une nécrose totale ou partielle du testicule, une dégénérescence de l'épithélium séminal avec aspermatogenèse. D'autres essais sur des lapins aboutirent à une stérilisation génitale chez deux d'entre eux ; l'un d'eux présentait, un an après, une tumeur sarcomateuse du testicule, coexistant avec un épithélioma épidermoïde cutané de la région lombaire droite provoqué par le badigeonnage.

d) *Cancer de la vessie.* — Maisin et Picard obtinrent des cancers de la vessie chez le rat en incluant dans la vessie des pilules diverses (de poix et, entre autres, de goudron). Ils obtiennent une hyperplasie simple, ou une hyperplasie métaplasique, ou une hyperplasie néoplasique. L'hyperplasie simple consiste en un épaississement de l'épithélium vésical avec aspect vilieux ou papillomateux. L'hyperplasie métaplasique est une métaplasie cornée de l'épithélium avec bourgeons profonds tendant à l'envahissement et ressemble macroscopiquement à des plaques de leucoplasie. Enfin, l'hyperplasie néoplasique circonscrite est du type papillome ou du type tumeur ulcérée avec, dans ce cas, un envahissement de la musculature et du péritoine. Pas de métastases.

e) *Lymphadénome expérimental.* — Mercier, en 1930, fit des injections intra-péritonéales de goudron à la souris. Il se produisit des manifestations ganglionnaires caractéristiques du lymphome malin de Borrel-Haaland. Ces lymphadénomes peuvent coexister avec des cancers du poumon et sont greffables en série.

A la suite de ces essais, on remarque que les résultats positifs sont obtenus sur les muqueuses revêtues d'un épithélium pavimentaux stratifié ou susceptible de se métaplasier en épithélium pavimenteux stratifié, ou bien chez les animaux qui, faisant plus facilement des sarcomes

que des épithéliomas, font à la suite d'injections intraviscérales des sarcomes du goudron.

Mais, aucun résultat concernant la cancérisation de cellules glandulaires et la formation d'épithéliomas du type correspondant ne fut obtenu, si ce n'est par Yamaghiwa, et ce, dans une très faible proportion chez le lapin. Les résultats d'adéno-épithéliomes de la mamelle chez la souris sont contestables. Pour ces épithéliums, il faut donc d'autres agents, ayant une spécificité irritative autre que celle du goudron qui, lui, est spécifiquement cancérigène pour les cellules des épithéliums pavimenteux stratifiés, ou susceptibles de le devenir après métaplasie.

f) Sarcome du goudron. -- Russel obtient des sarcomes chez le rat et la souris par injection sous-cutanée de goudron. Ces sarcomes sont greffables en série. Il opère ainsi : chaque semaine, injection de 10 à 15 milligrammes de goudron dans le flanc. Il y a un énorme déchet parmi les souris et les rats ainsi traités. Huit mois à un an après ces injections, on peut voir apparaître un nodule chez quelques-uns des survivants. Ces sarcomes sont soit fuso-cellulaires (souris, un cas), soit polymorphes (rat, un cas). Il y a infiltration des masses musculaires, nombreuses mitoses et métastases dans le poumon.

Chez le lapin, les sarcomes sont également très rares (quatre cas cités en tout par les auteurs japonais). Encore, ces sarcomes ne sont-ils pas purs ; ils accompagnent les épithéliomas et peuvent être rangés parmi ces épithéliomas appelés fuso-cellulaires par Roussy.

CHAPITRE II

ACTION GÉNÉRALE DU GOUDRON LÉSIONS A DISTANCE

A. — LÉSIONS D'INTOXICATION.

a) *Rate*. — Les lésions de la rate ont été étudiées par Babès et Lazaresco dès 1928. Ce sont les lésions les plus fréquentes parmi celles que l'on observe au niveau des viscères, au cours du cancer du goudron et de l'intoxication qui le précède.

Borghi avait noté déjà la présence de granulations de goudron dans les cellules réticulaires de la rate. Ces lésions sont différentes suivant que le lapin a succombé à une intoxication suraiguë, aiguë ou chronique.

Intoxication suraiguë (lapin mort après le dixième jour de badigeonnage) : La rate est hypertrophiée, congestive, les follicules lymphatiques ne sont plus reconnaissables sur une grande étendue, et là où ils le sont encore, ils sont atrophiés et altérés. Les noyaux sont pycnotiques ou caryolitiques ou en caryorrhexie. Les cordons de la pulpe pauvres en splénocytes sont réduits à leurs éléments réticulaires. Les sinus veineux sont dilatés, gorgés de sang. Beaucoup de pigment en forme de granulations fines couleur brun foncé, remplissant les cellules de la pulpe et des endothéliums sinusaux. On les rencontre aussi à l'état libre entre les cellules. Ce pigment est interprété par Babès et Serbanesco comme du goudron. Ils admettent cependant l'existence d'une certaine quantité de pigment ferrique. La

preuve que ce pigment soit du goudron n'est pas faite, faute de réactions spécifiques de coloration du goudron.

Intoxication aiguë : La rate est légèrement augmentée de volume, de couleur plus ou moins foncée, l'atrophie des follicules lymphatiques est moins prononcée. Ce qu'il y a de caractéristique à ce stade, c'est une tuméfaction excessive des éléments du système réticulo-endothélial, prenant parfois un aspect épithélioïde. Ceci rappelle les aspects que l'on voit parfois dans la maladie de Gaucher. Encore ici, granulations pigmentaires brun foncé nombreuses, interprétables soit comme goudron, soit comme pigment ferrique, soit plutôt comme les deux à la fois.

Chez les lapins ayant fait un cancer du goudron, l'état des corpuscules varie suivant le degré d'évolution du cancer, le nombre des corpuscules en activité est très élevé, le nombre des mitoses également.

Chez les lapins à cancer en régression, les corpuscules au repos sont aussi nombreux que ceux en activité ; parfois, leurs centres sont en régression.

Guilera et Roca ont observé la rate chez les rats blancs ; ils ont trouvé des lésions consistant en zones de nécrose avec suppuration et réabsorption autour de corps étrangers provenant de la résorption de goudron par la peau.

En somme, les tests d'altération de la rate au cours du badigeonnage par le goudron sont, d'une part : l'examen des centres germinatifs qui sont d'autant plus atrophiques que l'intoxication a été aiguë et, d'autre part, la présence de pigments dont la preuve n'a pas été faite et qui suit l'évolution parallèle à cette atrophie.

b) *Reins*. — Chez les souris intoxiquées, les reins sont souvent atteints. Möller observe de l'albuminurie, de la cylindrurie, de l'hématurie, de la dégénérescence graisseuse de l'épithélium tubulaire, de la congestion du rein ; de l'infiltration leucocytaire des glomérules.

Nous-mêmes avons observé Prof. J. Sabrazès et A. Hébraud), dans notre cas n° N² 147 a, qui avait un épi-

thélioma cervical, des cylindres colloïdes, de la sclérose glomérulaire. Pas de néoformations ni d'évolution maligne, pas d'adénomatose. Dans les vaisseaux, beaucoup de lymphocytes.

Dans le cas cité par Möller, cas d'intoxication aiguë, il y avait tous les signes d'une néphrite épithéliale et congestive aiguë ; dans notre cas d'intoxication chronique, il s'agissait d'une néphrite chronique. Cependant, dans une autre observation : N^o 175, une souris ayant succombé à une injection d'huile goudronnée sous-cutanée ne présentait pas de cylindres, les épithéliums étaient respectés, il n'y avait pas de phénomènes congestifs particuliers. Cependant, dans les tubes contournés, on observait quelques cellules en pycnose.

c) *Foie*. — Le foie est souvent touché : on observe des phénomènes de lyse cellulaire, d'infiltration diffuse à lymphocytes et à polynucléaires. Et, enfin, des territoires où le système réticulo-endothélial paraît hyperplasié dans les capillaires (Prof. J. Sabrazès et A. Hébraud).

B. — LÉSIONS NÉOPLASIQUES A DISTANCE.

a) On a fréquemment observé, au cours du traitement des animaux par le goudron, des lésions néoplasiques bénignes ou malignes, loin des points d'applications de ce goudron. Murphy a signalé que les tumeurs du poumon étaient plus fréquentes chez les souris présentant des cancers cutanés du goudron, que chez les souris normales et même chez les souris simplement badigeonnées de goudron sans qu'une tumeur se soit formée localement. Dans deux expériences, il constate une fois que 60 % des souris traitées par le goudron et une autre fois 78,3 % présentaient des cancers du poumon. Normalement, ce pourcentage est infiniment moins élevé.

Schabad s'est occupé de la question, et sur 107 souris badigeonnées observe 22 lésions, 6 précancéreuses et

16 cancéreuses, soit 20,5 %. Lynch, dans une souche A, observe 6,7 % de cancers spontanés du poumon et 22 % après le traitement. Dans une souche B, il observe 37 % de spontanés et 85 % après le traitement.

Bonne et Stoel signalent, eux aussi, des cancers du poumon et de l'intestin antérieur chez les souris ; ils trouvent des papillomes de l'estomac, de la langue. Un cas de cancer de la voûte du palais, deux cancers de l'œsophage, tous du type spino-cellulaire, sont notés par Murphy et Sturm. De son côté, Puhr signale des papillomes du cardia chez des rats longuement badigeonnés (40 %).

Outre ces cancers du poumon et du tube digestif, on observe souvent la formation de papillome lointain, et Lipschut signale que la peau, d'une manière générale, présente de l'acanthose et une polystratification, ainsi qu'une prolifération, le plus souvent mitotique et, parfois, amitotique de la couche basale. Enfin, tout récemment (1931), Oberling et Raileanu décrivent des formations papillomateuses de l'oreille d'un lapin qui ont été constatées six semaines après une injection intra-trachéale de quelques centimètres cubes d'huile de vaseline contenant des traces de goudron. Ces lésions de l'oreille sont absolument superposables à celles que l'on obtient par applications locales de goudron.

Il existe une observation de Marullaz relatant un cas de lymphangio-endothéliome coexistant avec un épithélioma épidermoïde sur une même oreille de lapin. L'épithélioma s'est développé sur la face badigeonnée, le lymphangio-endothéliome sur la face non badigeonnée. Cette dernière lésion présente des aspects hypertrophiques, métaplastiques et néoplasiques indépendants du cancer situé sur l'autre face.

b) *Greffes du cancer expérimental* par le goudron : On peut faire deux sortes de greffes : les hétéro-greffes (greffe à un autre animal de la même espèce) et les auto-greffes (greffe au même animal d'un fragment de sa tumeur).

Les auto-greffes sont plus faciles à réussir que les hétéro-greffes, et il y a entre leur développement et leur structure histologique un parallélisme absolu (Kreyberg). C'est donc un test important pour apprécier la malignité des tumeurs (Murray).

Yamaghiwa et Itchikawa incluent des fragments de tumeurs dans le cerveau de leurs lapins ou réalisent le contact direct des deux oreilles. Fibiger et Bang réalisèrent en série la greffe d'un épithélio-sarcome chez la souris.

Cependant, Roussy et ses collaborateurs observent que la greffe du cancer épithélial du goudron est très difficile à obtenir.

c) *Métastases.* — L'épithélioma de l'oreille du lapin métastase de préférence dans les ganglions situés à la base de l'oreille (25 % des cas d'épithéliomas).

Chez la souris, la recherche des métastases est difficile dans les ganglions. Cependant, les métastases pulmonaires sont fréquentes.

En somme, l'épithélioma cutané expérimental du goudron métastase peu chez la souris et le lapin. On ne peut se baser sur ce caractère pour faire un diagnostic de malignité, mais plutôt sur le diagnostic histologique de la tumeur.

QUATRIEME PARTIE

PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE DES ANIMAUX NÉOPLASTIQUES PAR LE GOUDRON

a) Kotzareff et Weyl ont étudié le sérum d'animaux précancéreux par différentes méthodes.

Méthode physique : Le sérum soumis à l'électrophorèse présente à l'électrode positive un précipité plus volumineux que normalement.

Méthode chimique : Le sérum additionné de tanin à 1 % présente un précipité floconneux, plus volumineux que chez les témoins, et le sérum des animaux précancéreux abandonné à l'air brunit en deux heures et noircit en vingt-quatre, au lieu de vingt-quatre heures et quarante-huit comme chez les animaux sains.

Méthode colorimétrique : La coloration des sérums des animaux pré-cancéreux par le procédé de la tyrosinase-paracrésol montre la présence d'amines et d'acides aminés par une coloration rose-brique puis brune dès les premières heures, alors que le sérum témoin n'est pas coloré dans le même temps.

Rémond a étudié la chimie du sang au cours du cancer expérimental du lapin.

Glycémie : L'hyperglycémie est peu accentuée, mais constante, elle varie entre 1 gr. 30 et 2 gr. 50 (1 gramme à 1 gr. 20 chez le normal).

Cholestérinémie : Au début de la cancérisation, parfois augmentation mais parfois diminution plus marquée du taux de la cholestérine.

Azote uréique et azote résiduel du sang : Abaissement du taux de l'azote uréique et élévation du sang de l'azote résiduel. Ce déséquilibre paraît être dû à l'intoxication du foie par le goudron.

Azote protéique du sang : L'hyperalbuminose paraît être le phénomène normal pendant l'évolution du cancer, mais la cachexie, l'hydrémie peuvent provoquer, au contraire, l'hypo-albuminose.

Glycémie-protéidique (Chahovitch) : Normalement, la glycémie protéidique du lapin est de 0,40 à 0,50 pour 1.000. Cette glycémie s'élève au bout de vingt-trois mois, moment où les lapins sont devenus cancéreux (0,97, 0,79 et 0,99 pour 1.000). Si les lapins restent en bon état de nutrition, la glycémie protéidique reste sensiblement normale. Il ne suffit pas, comme d'ailleurs chez l'homme, que le lapin présente un cancer, il faut qu'il soit en état de dénutrition suffisamment prononcé pour que le taux de la glycémie-protéidique augmente.

b) Sérologie. Réaction de Bothelo.

On obtient des résultats de plus en plus positifs avec des stades de cancer d'autant plus avancé. Il existe donc une certaine relation sérologique entre le cancer expérimental du goudron chez le lapin et le cancer spontané chez l'homme. Cependant, on sait combien la spécificité de la réaction de Bothelo est contestée.

Modifications de l'équilibre ionique du plasma dans le cancer expérimental du goudron (Rémond, Sendrail, Lassalle, étude par la méthode de Cullen, Guillaumin). Dans la phase pré-cancéreuse, le pH du plasma est constamment abaissé et s'accuse particulièrement au moment de la cancérisation ; il peut même y avoir véritable acidose. Il n'y a retour à la normale que lorsque s'effectue une régression du processus pathologique.

Réserve alcaline : Les mêmes auteurs ont montré que les variations sont soumises à un déterminisme moins

rigoureux, presque toujours son taux s'élève quand apparaissent les caractères de malignité. Une variation de sens contraire semble accompagner les progrès de la cancérisation. L'augmentation considérable de la teneur du sang en acides gras est la cause de ces acidoses. D'autre part, on sait (Mandeleef) que la multiplication des tissus embryonnaires n'est possible que dans les milieux dont le pH est inférieur à celui des animaux adultes. L'acidose ne serait-elle pas une condition nécessaire à la prolifération néoplasique ?

Calcium ionisé : Le taux de la calcémie ionique s'abaisse sur tous les sujets au moment de la cancérisation. Ce taux s'élève ultérieurement surtout dans le cas d'évolution régressive (Rémond). Ces faits confirment la thèse proposée par Policard, Troisier et Wolf, et il est possible que l'ion calcium ait un rôle inhibiteur sur le processus tumoral.

La phase de latence pré-cancéreuse (phase de malignité biologique de Bang) correspond à une réalité physico-chimique, et c'est peut-être plutôt par son action générale sur l'équilibre du milieu intérieur que par son action irritative que l'on doit expliquer les propriétés carcinogènes du goudron (opinion de Rémond).

c) *Hématologie*. — L'hématologie du lapin cancéreux par le goudron a été bien étudiée par Itchakawa et Baum. Les variations que nous signalerons coïncident bien avec l'évolution du cancer et non avec l'intoxication proprement dite par le goudron.

Globules rouges : Leur nombre est diminué en moyenne d'environ un million par millimètre cube aux stades cancer au début et cancer constitué (six millions au lieu de sept).

Hémoglobine : Grosse diminution aux stades début et constitué (60 à 40 % au lieu de 80 %).

Globules blancs : Lymphocytes : Au stade cancer consti-

tué, si le lapin a maigri, le pourcentage et le nombre absolu diminuent, sans cela, le taux reste normal. Si la tumeur régresse, ils augmentent. Au cours du badigeonnage, on observe de la lymphocytose (Möller).

Polynucléaires : Au stade cancer approché, diminution du pourcentage et du nombre absolu. Au cancer au début, les chiffres remontent vers la normale. Au cancer constitué, pourcentage et nombre absolu sont augmentés en proportion de l'amoindrissement de l'état général et de la malignité du cancer. La leucocytose est de règle à cette époque. Les éosinophiles ne présentent rien de particulier, ainsi que les monocytes.

d) *Métabolisme basal* : Le métabolisme basal est accru au stade pré-cancéreux chez les lapins badigeonnés au goudron. Il s'abaisse quand apparaissent et évoluent les tumeurs malignes. Cet abaissement peut atteindre 65 %, sa valeur moyenne étant 23 %. Il persiste, sauf dans les cas où le néoplasme régresse. On peut l'attribuer à une hypothyroïdie favorisant la cancérisation.

Nota. — Nous n'avons présenté dans ce chapitre que les résultats fournis par l'expérimentation sur le cancer du goudron, uniquement.

CINQUIEME PARTIE

EXPÉRIMENTATION PERSONNELLE

(PR. J. SABRAZÈS ET A. HÉBRAUD)

CHAPITRE PREMIER

PROTOCOLES D'EXPÉRIENCES

a) *Lapins*. — Nos essais ont porté sur deux lapins gris adultes, un mâle et une femelle (mâle de 1.250 gr., femelle de 900). Nourris avec des débris de légumes crus.

On appliqua le goudron tous les deux jours à partir du 1^{er} novembre 1929.

Dès la 4^e frotte, une légère rougeur apparaît au niveau de la partie frottée (face interne de l'oreille, surface grande comme deux francs à la partie moyenne). La peau commence à adhérer au goudron que l'on gratte chaque fois et s'enlève avec lui. La pointe de l'oreille traitée s'abaisse. Les lapins paraissent fatigués.

Après la 10^e frotte, on remarque une ulcération à l'emporte-pièce d'environ 3 ou 4 mm.

Après la 13^e frotte, l'ulcération va beaucoup mieux, blanchit et semble se cicatriser ; le poids reste le même, l'état général s'améliore.

Après la 22^e frotte : cicatrisation complète.

En janvier 1930, on badigeonne deux fois par semaine.

En février, on a l'impression d'appliquer le goudron sur une surface vernie.

En mars, la lapine meurt d'une affection intercurrente. Le lapin perd 200 gr.

En mai, quelques petits nodules blanchâtres de la grosseur d'une grosse tête d'épingle apparaissent.

En juin, régression de ces nodules. Le lapin retrouve son poids normal.

En août, suspension des badigeonnages.

En septembre, disparition complète des nodules. Cicatrisation complète. On badigeonne alors trois fois par semaine.

En octobre, réapparition des petits nodules. Le poids est toujours normal.

En janvier, le lapin meurt sans causes apparentes. Il présente un seul nodule du volume d'une petite lentille, blanc, constitué par l'épiderme lui-même et non par les tissus sous-jacents ayant l'aspect d'une verrue. Il est examiné histologiquement sous le n° N^o 250.

b) *Souris*. — 1° En novembre 1929, nous avons un lot de six souris blanches adultes. On les soumet à un badigeonnage quotidien d'un goudron de houille de consistance pâteuse que l'on liquéfie suffisamment par chauffage à environ 40°. Ces six souris meurent toutes dans l'espace d'un mois et demi sans avoir présenté aucune lésion hypertrophique, succombant à une intoxication par le goudron.

2° En décembre 1929, nous reconstituons un lot de six souris, dont quatre sont badigeonnées sur la région de la nuque et deux sur les bords palpébraux. Ces souris sont soumises au badigeonnage deux fois par semaine, sur une surface grande comme une pièce de 50 centimes. Après chaque badigeonnage, elles restent déprimées deux jours, ne redeviennent actives que le troisième. Le poil tombe à l'endroit badigeonné, mais il ne se produit pas d'ulcérations.

En avril 1930, quelques petites croûtes se forment sur les nuques badigeonnées, puis guérissent.

En mai 1930, formation de deux papillomes sur deux des souris badigeonnées sur la nuque.

En juin, ces deux papillomes sont devenues de véritables excroissances. L'une d'elles est beaucoup plus volumineuse que l'autre. Elles n'altèrent pas la vitalité des souris.

En juillet, grosses excroissances nuchales, du volume d'une grosse noisette. Mauvais état général, le badigeonnage est cessé. Les souris badigeonnées sur un œil paraissent être devenues borgnes. Les paupières sont rouges, il y a un léger suintement de conjonctivite. L'une d'elles est morte. L'autre paraît jouir d'un bon état général.

Entre juillet et décembre, l'une des souris ne présentant pas de tumeur est morte. Une de celles présentant une tumeur est

morte également et sa tumeur a été dévorée par sa camarade de bocal qui, elle, n'était pas badigeonnée et servait de témoin.

L'autre souris subsistant ne présentait que quelques végétations glabres, très courtes, et un léger épaissement épidermique analogue à une callosité irrégulière.

c) Nous avons également fait des essais d'injections sous-cutanées d'huile goudronnée. Cette huile contient la moitié de son volume de goudron en suspension-dissolution.

Nous avons injecté 2 à 3 dixièmes de cc. de ce mélange stérilisé sous la peau du dos d'une souris blanche adulte. Mort 12 jours après.

Un lapin blanc reçut également, après trépanation, 2 dixièmes du même mélange dans l'hémisphère cérébral gauche. Ce lapin est mort hémiplégique 24 heures après. A l'autopsie, on retrouve une importante quantité de goudron dans les ventricules. Nous ne donnerons pas l'observation histologique de ce cas qui ne nous pas amené à observer de lésions hyperplasiques.

d) Enfin, nous avons un lot de quatre rats blancs adultes, deux mâles et deux femelles, groupés par couples. Nous appliquons quotidiennement sur la nuque de ces rats un mélange de mazout et de goudron, que l'on emploie communément pour rendre les bois imputrescibles. Nous avons, à l'heure actuelle, fait à ces rats 85 applications de mazout-goudron. Leur état général est resté excellent. Une des femelles a mis bas une portée et l'a élevée parfaitement. Le poil des quatre animaux en expérience n'est pas tombé et l'épiderme n'est pas épaissi. Nous n'avons pas encore fait de biopsie.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS HISTOLOGIQUES

N° N° 250. — *Papillome de l'oreille d'un lapin badigeonné au goudron.*

On trouve une saillie sur la face interne de l'oreille mesurant environ 2 mm., saillie acuminée à l'extrémité conique. A la surface de cette saillie, on trouve un revêtement d'épiderme qui, au point culminant de la saillie, est mince et devient

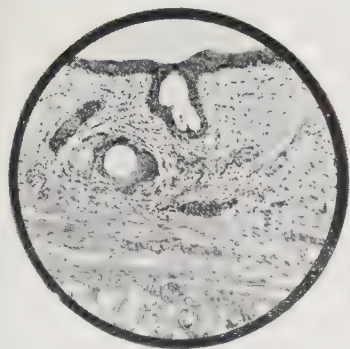


Fig. 1 : Follicule pileux deshabité de son poil et prêt à s'hypertrophier (oreille de lapin). Gr. 50, color. : H. E. S. Cas N° 250.



Fig. 2 : Papillome, en voie de régression, sur l'oreille d'un lapin. Gr. 30, color. : H. E. S. Cas N° 250.



Fig. 3 : Epithélioma épidermoïde. Formation de globes cornés. Souris. Gr. 120, Color. : H. P. P. Cas : N° 147.



Fig. 4 : Kyste (dont on voit la paroi fibreuse) contenant des débris de noyaux pycnotiques et de la substance cornée. Epithélioma épidermoïde de la souris. Gr. : 30, color. trichrome Masson. Cas N° 147.



Fig. 5 : Glande thyroïde métastasiée au voisinage de la tumeur. Aspects de vésicules pleines. Epithélioma épidermoïde de la souris. Gr. : 60, color. : H. P. P. Cas N° 147.

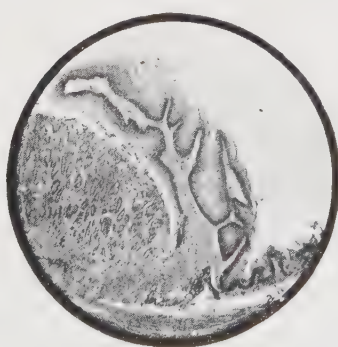


Fig. 6 : Aspect de la muqueuse stomacale d'une souris, présentant des végétations en forme de papillomes épidermoïdes. Gr. : 30, color. : H. P. P. Cas N° 175.

partiellement discontinu, comme s'il y avait un cratère creusé dans la substance cornée. De là, part une invagination du revêtement épidermique sous l'aspect d'une sorte de kyste épidermique, formé non plus extérieurement par la couche cornée, mais par le stratum spinosum. Ce stratum spinosum est d'ailleurs soutenu extérieurement par une couche basale à cellules plus ou moins hautes et nettes où les mitoses sont nombreuses. Cette couche se compose d'une ou deux stratifications de cellules, parfois trois. Puis on trouve le stratum spinosum qui lui-même présente quelques rares mitoses. Le stratum spinosum se compose de 5 à 10 couches. Latéralement, plongent dans la profondeur des sortes de cônes malpighiens, irréguliers, voire même ramifiés dans lesquels on ne trouve que le stratum germinativum et le stratum spinosum.

En dedans de ce bourgeon, se trouve une grande cavité ayant les caractères d'un véritable kyste épidermique ou celui d'un monstrueux globe corné à cellules dissociées, vaguement emboîtées par places, laissant entre elles de nombreuses lacunes.

Autour de cette cavité, la différenciation spécifique du tissu épidermique se poursuit de dehors en dedans vers la cavité. On trouve un stratum granulosum à cellules à éléidine très net, formant 5 à 6 couches, et un stratum lucidum et corneum confondus. Le stratum corneum est à cellules nucléées, tout cela desquamé vers la lumière qui est comblée de cellules cornées, pour la plupart nucléées. Autour de cette enclave de tissu épidermique évoluant en kyste épidermique sont hérissés latéralement de nombreux cônes malpighiens ramifiés ; tout cela pénétrant à une profondeur d'environ 1 mm. par rapport au niveau des téguments. Il existe à la base de cette région acuminée de la papillomatose avec hyperacanthose, un peu d'exocytose et des vacuolisations cytoplasmiques avec pycnose nucléaire au centre.

Sur un parcours assez long à partir de cette base, on retrouve la papillomatose, l'hyperacanthose à cellules dépourvues de noyaux, la vacuolisation cellulaire.

Le stratum granulosum est beaucoup plus réduit dans ces zones que dans le cône de stade pré-épithéliomateux et que dans les parois du kyste épidermique où cette couche est très développée.

A la base de cette production pré-épithéliomateuse, le derme montre des vaisseaux capillaires ectasiés. Autour, dans le tissu conjonctif ambiant, quelques lymphocytes assez nombreux,

des cellules conjonctives en prolifération sans caractère néoplasique.

Ces phénomènes de réaction atteignent le cartilage de l'oreille. C'est en somme un prolongement de cône malpighien hypertrophié et creusé secondairement d'une cavité kystique.

Le collagène est réduit et plus lâche autour du bloc de néoformation de tissu épidermique devenu cavitaire que dans les parties normales du tégument.

C'est peut-être un follicule pileux qui a subi cette évolution. On trouve d'autres formations plus jeunes correspondant à des follicules à 2 couches, une couche basilaire et une couche spineuse, avec très peu de formation cornée.

Les poils sont tombés. Des follicules abortifs de cette face sont tout petits, se présentent comme une cavité bordée d'épiderme, avec la face cornée dans la cavité.

Ici, c'est un des diverticules, hypertrophié, tourmenté, avec cônes malpighiens saillants, à paroi épaissie.

N° N° 191. — *Papillome de la nuque d'une souris blanche.*

Papillome de la région de la nuque avec hérissement des papilles, prolongement des cônes malpighiens. D'une saillie en crête où les diverses couches épidermiques sont épaissies, plus nombreuses, de l'hyperkératose considérable, des inégalités de longueur très grandes des papilles, de la sclérose des couches superficielles du derme. Desquamation de lamelles cornées annelées, infiltration du tissu papillaire par lymphocytes et fibroblastes dans les parties les plus hérissées de la crête. De petites dépressions folliculaires hyperkératosiques. Des follicules pileux dont les poils sont tombés. Cette crête papillomateuse est clivée à la base et il y a une fente revêtue elle-même d'épithélium sur un long parcours.

Il y a une désorientation des tissus. Formation de papilles en long et en travers avec bordures épithéliales les doublant. Les prolongements malpighiens ont pris des directions obliques et transversales : les cônes malpighiens labourent le tissu papillaire, plutôt en surface qu'en profondeur. Derme épaissi et sclérosé considérablement. Des follicules pileux kystiques et hyperkératosiques deshabités de leurs poils que l'on retrouve dans des cas analogues chez le lapin (fig. 2). L'épiderme a poussé en tous sens dans la région du corps muqueux de Malpighi, démarquant dans le derme des îlots d'épiderme encer-

clés, si bien que toute cette crête papillomateuse se présente comme des dispositions en damier de derme apparaissant sur les couches comme compartimenté.

N° N^o147 a. — *Souris blanche. Epithélioma cervical
par goudronnage.*

Description anatomo-pathologique :

Tumeur. — Epithélioma épidermoïde procédant par boyaux de cellules polyédriques si étroitement accolées que souvent leur démarcation n'est pas nette. Ça et là, évolution cornée avec formation de petits globes épidermiques. En d'autres points, de grandes cellules cornées s'emboîtent, contenant leurs noyaux à la périphérie, tandis qu'au centre on ne trouve que des résidus nucléaires, ou même pas de noyaux.

Curieuses dispositions nucléaires dans les stades prékératodermiques, noyaux vacuolaires dans lesquels la chromatine est disposée en gros grains hyperchromatiques. On cherche des mitoses, elles sont fort nombreuses. Par contre, le polymorphisme nucléaire est considérable, inégalités de taille, de volume, de chromaticité.

Dans ces nappes épithéliales, le stroma est réduit. Au pourtour, on voit une réaction fibroblastique à petites cellules, des cellules musculaires striées, réduites à des blocs hémateinophiles, certainement en voie de calcification.

Dans la profondeur de la masse, la tumeur procède parfois par grandes cavités, géodes, et l'on voit des masses globuleuses énormes, anhistes, sur les bords desquelles sont des faisceaux de fibres musculaires striées, des blocs ayant parfois conservé une striation transversale ou homogénéisés et morcelés par du tissu conjonctif en prolifération, parsemés de lymphocytes. On trouve un morcellement des fibres musculaires en pleine tumeur, surtout dans une zone où la tumeur a un caractère très envahissant.

Quant à la vascularisation, il est des points où elle est considérable, surtout à proximité du tissu musculaire. Les vaisseaux contiennent du sang qui n'est pas thrombosé, on y trouve des amas de lymphocytes.

Une glande salivaire est envahie par la tumeur. A son niveau, elle prend un aspect intermédiaire, sous forme de

petits bourgeons à petites cellules, noyés dans la lymphocytose.

Çà et là, de petits tubes excréteurs de la glande ont subsisté.

Donc, aspect extrêmement polymorphe, épidermoïde, bourgeons de petites cellules indifférenciées ou cubiques, avec un stroma hyperplasié pour ce qui est des fibroblastes, dégénéré en ce qui concerne les fibres musculaires.

Evolution kérato-hyaline.

Evolution vers cavités géodiques, nécrose et calcification. Cette tumeur était ulcérée.

Recherche de microbes (bleu de toluidine). En pleine tumeur, on ne voit pas du tout de microbes, non plus que dans les parties nécrosées. Au niveau de l'exsudat fibrineux, on trouve des amas très denses de bactériidies, véritables colonies, correspondant aux parties ulcérées et sphacélées.

Coupe transversale de la tête passant par l'occiput. Papillome, hyperkératose, hyperacanthose du revêtement dans le voisinage de la tumeur.

Dans le derme, infiltration diffuse des cellules, surtout autour des vaisseaux. Myosite des muscles de la nuque. Ulcération qui va jusqu'au plan musculaire dissocié.

Les os du crâne présentent de l'ostéite raréfiante. La moelle osseuse est active, remplie de cellules.

On trouve une glande salivaire peu modifiée, plongée dans le territoire de myolyse, à proximité de la tumeur, sans être pénétrée par elle. Un peu adénomateuse dans ses conduits.

A côté de la glande salivaire dont on voit bien les acini et les conduits excréteurs, une collection sanguine en territoires démarqués suivant une trame.

Une coupe de cervelet mal en point (fixation insuffisante parce que trop profondément situé et de plus soumis à l'action du liquide décalcifiant), la névroglie en est comme fluente, les noyaux sont seuls visibles.

Les muscles sont homogénéisés et morcelés. Le sarcoplasme n'est pas en hyperplasie. Des phénomènes de dégénérescence vitreuse des fibres musculaires. Un gros caillot en voie d'organisation, c'est un hématome. Ce caillot est près de la glande salivaire et proche du cancer.

Le cancer a là un caractère intermédiaire, plus basocellulaire qu'épidermoïde, formant des rubans ou de vastes traînées stratifiées. Il est extrêmement polymorphe. Des points, cependant, où le caractère épidermoïde est très marqué. Des clivages de l'épiderme cancérisé vers la profondeur.

Peu de mitoses, des anomalies nucléaires. Le revêtement s'interrompt, formation d'un ulcère avec évolution cornée plus marquée dans cet ulcère, formant une sorte d'infundibulum du revêtement cancérisé. Des anomalies de forme, taille, volume de noyaux clairs avec chromatine bordante sur la membrane.

Dans les parties plus profondes, cela devient un épithélioma essainé. Parfois même, nappe épithéliomateuse avec petites cellules cubiques. Des territoires à bouillie cellulaire où les cellules épithéliales ont disparu. Pynose massive ou bien déchets de goudron.

Enorme polymorphisme cellulaire. Des cellules épithéliales en syncytium limitent des cavités.

Quelques mitoses où les noyaux émettent leur chromatine.

Peu de mastzellen.

Un territoire de la tumeur, en bouillie, avec grumeaux nucléaires dans une gangue cytoplasmique. Des corpuscules calcaires arrondis et emboîtés.

Les réactions du tissu conjonctif ne sont rien en comparaison de l'intensité de la nappe épithéliale.

En pleine tumeur, des stases de sérosités, boules d'œdème avec çà et là des corpuscules calcaires autour.

La thyroïde est atteinte de thyroïdite. Il y a là une sorte d'adénome. On voit une thyroïde à vésicules pleines, sans colloïde, dans lesquelles l'épithélium est parfois de type excrétoire. C'est un adéno-épithéliome du corps thyroïde. Des tubes à cellules hautes avec lumière centrale. On trouve des ensemencements indépendamment des vésicules. Dans cette tumeur thyroïdienne, un territoire nécrosé. Il existe une capsule et des muscles à côté.

Glande salivaire à cellules dont le cytoplasme est très alvéolaire. Spongieuse cellulaire non néoplasique. Des tubes excréteurs.

Poumons. — Extrêmement congestionnés, truffés de sang. Véritable apoplexie pulmonaire. Les bronches sont bien conservées. Beaucoup de lymphocytose autour des vaisseaux. De l'emphysème avec sclérose. Il y a des bronches dont l'épithélium, replié dans la lumière, a perdu ses cils. Noyaux inégaux, tantôt vésiculeux, tantôt pycnotiques. Image d'hyperplasie de l'épithélium bronchique. Alvéolite hyperplasique avec beaucoup de grandes cellules du revêtement desquamé. Très peu qui soient polynucléées. Dans les vaisseaux, lymphocytose

abondante. Ectasies très fréquentes de ces vaisseaux. Pas de métastases.

Foie. — On trouve une lymphocytose énorme dans les vaisseaux inter-trabéculaires. Parmi ces cellules d'infiltration, éléments de taille diverses, certains avec un protoplasme plus abondant que celui des lymphocytes. Il y a là une prolifération, une hyperplasie d'un autre ordre qu'une simple réaction de cellules inflammatoires.

Les cellules hépatiques sont mortifiées, parfois avec des noyaux pycnotiques, d'autres sont normales. Dislocation des travées. Monstruosité des noyaux, parfois cellules hépatiques binucléées. Pas de parasites apparents. Des territoires où les cellules sont comme homogénéisées en masses avec des résidus pycnotiques. Des cellules avec noyaux en nucléolyse centrale. La capsule est épaissie, périhépatite nécrotique. Pas de métastases.

Reins. — Cylindres colloïdes, sclérose glomérulaire. Pas de métastases. Pas d'adénomatose. Dans les vaisseaux, beaucoup de lymphocytes. Il existe une néphrite chronique.

N° N° 175. — *Injection d'huile goudronnée sous-cutanée à une souris blanche.*

Souris blanche ayant reçu un dixième de centimètre cube d'huile d'olive contenant la moitié de son volume de goudron en injection sous-cutanée dans la région dorsale. Une seule injection. Morte 12 jours après.

Estomac. — Coupe transversale au niveau de la grande courbure.

La muqueuse gastrique est interrompue par des zones où elle devient épidermoïde et papillaire. On voit de loin en loin des replis de la muqueuse contrastant avec le caractère habituel de la muqueuse gastrique avec ses glandes. Dans cette partie normale de la muqueuse, quelques ectasies glandulaires. Les parties épidermisées sont parfois en retrait et leur caractère cytologique change complètement. Pas de glandes à ce niveau. C'est un tissu de muqueuse dermo-papillaire formé d'un tissu dermique à fibres et fibroblastes grêles, peu nombreux. Une basale, des couches de cellules polyédriques peu nombreuses, deux ou trois couches. Ça et là, une papille en forme de dent plus marquée accompagnant une ondulation de

ce revêtement, parfois en forme de crochet formé d'une papille coiffée d'un épaississement des couches épithéliales. On ne voit pas de stratum granulosum. On tombe en surface sur un tissu parakératosique, épais, avec de véritables cornes saillantes. Dans la continuité de la muqueuse gastrique, on trouve deux de ces territoires cornés, très longs proportionnellement, l'un d'eux est particulièrement saillant. Le tout se présente comme un plat creux, à fond plat et à bords évasés, limité latéralement par une haute papille, très longue, évasée, au point de s'imbriquer sous le segment correspondant de la muqueuse gastrique normale (voir fig. 6). De l'autre côté, une haute papille hérissée de papilles secondaires en dedans, également imbriquées sur le segment glandulaire correspondant.

Poumons. — On trouve un point d'adénomatose bronchique très limité.

Reins. — Pas de cylindres, pas de sclérose glomérulaire. Les bordures en brosses sont respectées. Pas de phénomène congestif particulier. Pas de réaction du tissu interstitiel. Il est des points où l'on voit quelques cellules en pycnose dans des tubes contournés. Pas d'adénomatose. En somme, rein à peu près normal.

Foie. — Foie de stase avec veines sous-hépatiques largement béantes. Cellules en bon état de conservation. Quelques-unes montrent une vésicule graisse. Des points de nécrose des cellules hépatiques avec accumulation de noyaux pycnotiques des lymphocytes.

Point d'injection de l'huile goudronnée. — Clivage dans le derme avec petite cavité remplie de goudron. Délamination dans des parties clivées du derme avec du goudron dans ces clivages.

Des espaces lymphatiques avec goudron sur les bords, mais pas de cellules d'inflammation. De petits emprisonnements de goudron dans le derme. C'est une réaction fibroblastique pure et simple.

Du côté de l'épiderme, quelques variations d'épaisseur.

Quelques phénomènes de nécrose du collagène et de cellules réactionnelles dont il ne reste que des noyaux pycnotiques en bordure. En somme, simple hyperplasie et nécrose du côté des fibroblastes.

CONCLUSIONS

La première étude faite sur le cancer expérimental du goudron remonte à 1914, et a été faite par Yamaghiwa sur le lapin. Depuis lors, de nombreux expérimentateurs ont fait des recherches sur les souris blanches, les lapins, les rats, les cobayes. Parmi ces animaux, c'est sur la souris blanche qu'on obtient le plus facilement des épithéliomas cutanés à la suite d'applications de goudron.

Rendue ainsi aisément cancéreuse, elle est devenue dans les laboratoires le test le plus communément employé pour l'étude du cancer.

La façon la plus sûre d'obtenir un cancer est de badigeonner une souris, tous les trois jours environ, dans la région inter-scapulaire avec du goudron de houille, et ce, pendant quatre mois et plus.

Le goudron de houille distillé à haute température, riche en carbazol, est nettement un des produits les plus cancérigènes qui soient.

Il serait à souhaiter que les goudrons employés en pratique pharmaceutique courante soient des goudrons provenant de houille distillée à la température la plus basse possible.

Parmi les constituants du goudron, l'arsenic n'est pas l'agent responsable du cancer. Il peut être cancérigène pour son propre compte, dans d'autres conditions, mais non dans le cas du cancer du goudron.

Le pourcentage des cancers obtenus en faisant des badigeonnages de goudron à des animaux est, d'une façon

générale, directement proportionnel à la longueur du laps de temps pendant lequel on a fait ces badigeonnages.

Ce pourcentage est relativement indépendant de la fréquence avec laquelle on a fait ces badigeonnages au cours d'un laps de temps donné.

Tout badigeonnage étant cessé, dès que les cellules sont devenues biologiquement malignes, le cancer naît au bout d'un certain temps que l'on appelle : temps de latence maximum. Ce temps de latence est raccourci lorsque les badigeonnages sont continués après que les cellules sont devenues biologiquement malignes.

Les agents physiques irritatifs (scarrifications, frottements, brûlures par goudron chaud) s'ajoutent au goudron dans son action irritative pour accélérer l'apparition des cancers.

Certains métaux comme le cadmium, le strontium, le magnésium, le fer, paraissent ralentir le développement du cancer cutané du goudron.

L'huile de paraffine et certains corps gras entravent la croissance du cancer du goudron dans certaines conditions.

Il existe pour chaque animal un coefficient individuel de susceptibilité au cancer, variant avec chaque individu, toutes choses étant égales du côté de l'espèce, la race, la couleur, le sexe, l'hérédité, les points d'applications de goudron, la nature de ce goudron, etc.

La prépondérance vagale dans l'équilibre du tonus du système neuro-végétatif serait un élément favorable à la cancérisation.

L'hyperfonctionnement des glandes endocrines, réalisé artificiellement par injections d'extraits éthérés de ces glandes, et l'injection d'extraits d'organes, paraissent être défavorables au développement du cancer du goudron ; sauf pour le thymus, qui aurait un rôle favorisant les mitoses.

Le parasitisme peut jouer un certain rôle dans l'étiologie du cancer du goudron.

Une carence vitaminée dans l'alimentation des animaux d'expérience rend ces animaux plus fragiles à l'égard de l'intoxication par le goudron et élève la mortalité dans de notables proportions avant l'apparition du cancer (Pr J. Sabrazès et A. Hébraud).

La simple irritation chronique locale au moyen du goudron semble s'associer à une action générale du goudron sur l'organisme pour rendre cancéreuse la cellule épithéliale normale.

L'épiderme badigeonné, avant de devenir cancéreux, passe par les lésions suivantes : alopecie, hypertrophie papillaire, papillose, papillome, papillome très végétant ou stade préépithéliomateux, épithélioma.

Ces épithéliomas sont très souvent des épithéliomas épidermoïdes spino-cellulaires avec formation de globes cornés. Quelquefois, on peut avoir un type intermédiaire avec aspect baso et spino-cellulaire (Pr J. Sabrazès et A. Hébraud), mais avec prédominance de ce dernier type.

D'autres fois, mais rarement, ces épithéliomas épidermoïdes sont accompagnés de territoires à aspect sarcomateux. Il peut s'agir d'un épithélioma spino-cellulaire accompagné d'une réaction du stroma particulière, donnant un aspect sarcomateux. D'autres fois, il y a réalisation de tumeurs appelées par Roussy « épithéliomas fusocellulaires » et qui ne sont autres que des épithéliomas avec une métaplasie apparente des cellules épithéliales en cellules allongées et fusiformes. Enfin, dans certains cas de greffes de ces tumeurs, la greffe épithéliale a donné sur l'animal greffé un sarcome pur.

Il existe spontanément chez les animaux des réactions fibroblastiques intenses comme nous l'avons observé dans un épithélioma spino-cellulaire de la souris. Cette réaction aboutissait à la formation d'un kyste contenant des

débris pycnotiques de noyaux et d'abondants débris cornés (Pr J. Sabrazès et A. Hébraud).

L'infiltration à matzellen chez la souris correspond aux premiers stades de l'intoxication locale par le goudron ; elle diminue au cours de la formation du cancer et ne paraît pas avoir une grosse importance dans la stroma-réaction anticancéreuse.

La production d'adéno-épithéliomes glandulaires, par injections de goudron dans les viscères ou les glandes, paraît difficile à réaliser. On n'obtient le plus souvent que des épithéliomas épidermoïdes, et ce, dans les organes dont l'épithélium est susceptible de métaplasier en épithélium pavimenteux stratifié, ou bien on obtient des sarcomes.

Les lésions de la rate sont constantes, elles ressortent plutôt de l'action toxique du goudron que de celle du cancer (Atrophie des corpuscules de Malpighi).

Le goudron provoque, suivant son mode d'application, des néphrites aiguës ou chroniques (Pr J. Sabrazès et A. Hébraud).

Le foie est également touché : phénomènes de lyse cellulaire, d'infiltration diffuse, d'hyperplasie du système réticulo-endothélial dans les capillaires (Pr J. Sabrazès et A. Hébraud).

A distance, le goudron peut avoir une action néoplasique. Appliqué sur la peau, il est de nature à susciter à distance, des hyperplasies bénignes et malignes du tube digestif, antérieur et de la peau. Il augmente le pourcentage des tumeurs spontanées du poumon.

Le cancer du goudron a un retentissement sur le chimisme du milieu intérieur et du sang. Ainsi que sur la formule leucocytaire : lymphocytose au cours du badigeonnage, diminution des polynucléaires, avant la constitution du cancer, augmentation lorsqu'il est constitué.

Au cours de notre expérimentation, nous avons obtenu différentes lésions : *lésions toxiques* chez la souris, injec-

tée à l'huile goudronnée ; *lésions néoplasiques bénignes* : papillome cutanée chez la souris, papillome chez le lapin ; *lésions néoplasiques malignes* : cancer épidermique de la souris. Les principales particularités notées, dans le cancer de la souris, ont été : le polymorphisme cellulaire de la tumeur et son action métaplasiante sur les glandes voisines : glandes salivaires et thyroïde ; les lésions viscérales : rénales et hépatiques.

Vu :
Le Doyen,
C. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de thèse,
ŞABRAZÈS.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 14 décembre 1931.
Le Recteur de l'Académie,
F. DUMAS

BIBLIOGRAPHIE

- Anardi.** — *Sur les méthodes de Kolzareff et de Butlman dans le cancer du goud.* (*Les néoplasmes*, mars-avril 1928.)
- Arloing-Josserand.** — Sel de fer et extrait de capsule surrénale dans le traitement du cancer exp. (*C. r. Soc. biol.*, t. 103, 1930, p. 1117.)
- Askanazy.** — Das experimentelle karzinom. (*Swch. med. Woch.*, n° 51, 17 décembre 1927.)
- Auler et Heim.** — Rôle du sympathique dans le cancer du goud. (*Annal. ital. di Chir.*, 1927, t. 6, p. 1003.)
- Babès.** — Cancer du goudron précoce chez le lapin. (*Bull. Ass. Cancer*, t. 17, 1928, p. 605.)
- Modif. des formations lymphatiques de la rate chez le lapin avec cancer du goud. (*Bull. Ass. Cancer*, 1930, t. 19, p. 765.)
 - Cancer du goud., thymus et thyroïde. (*C. r. Soc. biol.*, t. 103, 1930, p. 165 et 168.)
- Babès, Serbanesco.** — Cancer du goudron précoce chez le lapin. (*Bull. Ass. Cancer*, t. 17, 1928, p. 324.)
- Guérison spontanée du cancer précoce du goudron chez le lapin. (*C. r. Soc. biol.*, t. 98, 1928, p. 1459.)
 - Etude sur l'action à distance du goudron dans la production des lésions prolifératives du cancer du goudron. (*C. r. Soc. biol.*, t. 98, 1928, p. 432.)
 - Cancer du goudron et verrue du goudron chez le lapin. (*C. r. Soc. biol.*, t. 98, 1928, p. 1642.)
 - Mécanisme de la production du cancer précoce du lapin. (*Bull. Ass. Cancer*, t. 17, 1928, p. 509.)
 - Cancer du goudron obtenu chez le lapin par le goudron de Roumanie. (*C. r. Soc. biol.*, t. 98, 1928, p. 1367.)
 - Lésions par badigeonnage ou frottement au goudron. (*Bull. Ass. Cancer*, t. 17, 1928, p. 597.)
- Babès, Serbanesco et Tacu.** — Lésions précoces de la peau de l'oreille chez le cobaye, produites par le badigeonnage au goudron. (*C. r. Soc. biol.*, t. 99, 1928, p. 904.)
- Babès, Lazaresco et Pantzu.** — Lésions de la rate produites chez le lapin par les badigeonnages au goudron. (*C. r. Soc. bio.*, 1928, t. 99, p. 1077.)
- Bang.** — Démonstration expérimentale d'un temps de latence dans

- l'éclosion des tumeurs malignes. (*C. r. Soc. biol.*, t. 87, 1922, p. 754.)
- A propos du cancer du goudron chez les souris bl. (Congrès du cancer, Strasbourg, 1923, t. 2, p. 62.)
 - La cancérisation de la cellule. (Congrès intern. du cancer, Strasbourg, 1923.)
 - *Contribution à l'étude de la clinique et de la pathogenèse de la maladie du cancer.* (Thèse, Copenhague, 1924.)
 - Processus histologique au cours de l'évolution du cancer du goudron chez les souris bl. (*C. r. Soc. biol.*, 1922, t. 87, p. 757.)
 - Essai de rapprochement entre les expériences du cancer du goudron et celles du cancer des cicatrices. (*Bull. Ass. Cancer*, t. 17, 1928, p. 669.)
- Barnewitz.** — Observation sur l'influence du charbon et du goudron minéral sur l'organisme humain et études expérimentales sur l'action du goud. sur les souris blanches. (*Dermatolog. Wochens.*, t. 54, nov. 1928, p. 382.)
- Bayet.** — Cancer du goudron et cancer arsenical. (*Le Cancer*, Bruxelles, 1923.)
- Le cancer du goudron de l'homme et son étude de précancérisation. (*Le Cancer*, 1926, n° 4.)
 - Rôle de l'arsenic dans le cancer du goudron. (Congrès du Cancer, Strasbourg, 1923, t. 2, p. 15.)
 - Cancer du goudron et cancer arsenical. (*Le Cancer*, Bruxelles, 1923, t. 1, p. 5.)
- Bayet et Slosse.** — Le cancer arsenical. (*Bull. Cancer*, 1919.)
- Bayon.** — Epithelial cell. prolifération induced by the inject of gaswork tar. (*Lancet*, 1912, t. 2, p. 1579.)
- Begg.** — The dissemination of tar cancer in mice. (*8th Sc. Rep. of the Imp. cancer Research fund*, 1923, p. 57.)
- Benoit.** — Influence des radiations lumineuses dans la pathogénie du cancer. (*Bull. Acad. méd.*, 1922, t. 88, p. 206.)
- Berenblum.** — Production expérimentale de tumeurs par le goudron. (*The Lancet*, t. 219, n° 5599, 20 décembre 1930, p. 1344.)
- Bierich.** — Rech. sur le cancer exp. du goud. (*Bull. Ass. Cancer*, 1923, t. 12, p. 111.)
- Participation du tissu conjonctif au cancer exp. (*Virchow Archiv. f. Path. Anat. u. Physio.*, 1922, t. 239, p. 1.)
- Bittmann.** — Zur Frühentstehung des Teercarcinoms an Kaninchenohren. (*Zeitschr. f. Krebsf.* Berlin, 1925, vol. 22, p. 278.)
- Bloch et Dreyfuss.** — Über die exp. Erzeugung von carcinomen mit lymphdrüsen- u. Lungenmetastasen durch Teerbestandteile. (*Schweiz. med. Wochenschr.*, n° 45, 1921.)
- Product. expériment. de carcinomes avec métastases ganglion. et pulm. par contact du goudron. (*Schweiz. mediz. Woch.*, n° 45, 10 nov. 1921.)

- Bloch.** — Zur chemie und biologie des experimentellen Teerkrebses. (Conf. intern. pour l'étude exp. du cancer du goudron, Amsterdam, octobre 1922.)
- Blumenthal.** — Perméabilité de l'épiderme au goudron et son dégraissage préalable à l'éther. (*Zeitscher f. Krebsf.*, 1923, vol. 20, p. 1.)
- Bonne.** — *Klosiella muris*, parasite général des souris badigeonnées au goudron. (*C. r. Soc. biol.*, 1925, t. 92, p. 1190.)
- Cancer avec métastase obtenu par le badigeonnage au goudron du dos du lapin. (*C. r. Soc. biol.*, 1925, t. 93, p. 906.)
- Papillomes sur les muqueuses d'animaux badigeonnés au goud. (*C. r. Soc. biol.*, 1925, t. 93, p. 907.)
- Bonne et Stoel.** — Tumeurs primitives du poumon chez les souris badigeonnées au goudron. (*Zeitschr. f. Krebsforschung*, 1927, t. 25, n° 1.)
- Cancer des poumons et de l'intestin antérieur chez les souris badigeonnées au goudron. (*Soc. biol.*, t. 94, 1926, p. 649.)
- Borrel.** — Homologie des cellules pigmentaires et des mastocytes chez la souris noire. (*Bull. Ass. Cancer*, t. 17, 1928, p. 697.)
- Borrel, Boez et Coulon.** — Cancer du goud. chez les souris. (*C. r. Soc. biol.*, 1923, t. 538, p. 402.)
- Bridre.** — Rech. sur le cancer exp. des souris. (*Annales de l'Inst. Pasteur*, 1907, t. 21, p. 760.)
- Carrel.** — Principe filtrant d'un sarcome du goudron sur les cultures de rate. (*C. r. Soc. biol.*, 1925, t. 93, p. 491.)
- Un sarcome du goudron de faible malignité et transmissible par son extrait filtré. (*C. r. Soc. biol.*, 1926, t. 94, p. 337.)
- Champy et Vasiliu.** — Rech. sur le cancer exp. du goud. (*Bull. Ass. Cancer*, 1923, t. 12, p. III.)
- Clunet.** — *Recherches expérimentales sur les tumeurs malignes.* (Thèse, Paris, 1910.)
- Contamin.** — *Le cancer expérimental*, Masson, Paris, 1910.
- Coulon (de).** — Action des différentes radiations du spectre visible sur les tumeurs greffées de la souris et les tumeurs du goud. Influence de la lumière solaire sur la fréquence d'apparition dans les élevages des souris. (*Arch. de Physiq. biol.*, 1924, t. 3, p. 223.)
- Goudron du vide, pouvoir cancérogène. (*C. r. Soc. biol.*, t. 99, 1928, p. 865.)
- Le pouvoir cancérogène du goudron du vide additionné de différents corps chimiques. (*C. r. Soc. biol.*, t. 96, 1927, p. 650.)
- Coulon (de), Nicod et Vles.** — Recherches sur les points iso-électriques du sérum de lapin en relation avec le développement des cancers du goudron. (*Arch. de Phys. biol.*, t. 6, n° 4, 1927.)

- Coulon** (de). — Le cancer du goudron ne provient pas de l'arsenic. (*Soc. biol.*, t. 93, 1925, p. 1369.)
- Coulon** (de), **Nicod** et **Vles**. — Points électriques du sérum de lapin en relation avec le développement des cancers du goudron. (*Arch. Phys. biol.*, 1927, t. 5, p. 245.)
- Craciun** et **Mac Cordock**. — Action du plasma des animaux traités par le goudron sur la prolifération des cultures de tissus. (*C. r. Soc. biol.*, t. 108, 1931, p. 350.)
- Cramer**. — Innervation as a factor in the experimental production of cancer. (*The Brit. Journ. of Exp. Pathology*, Londres, 1925, vol. 6, p. 71.)
- Cuenot** et **Mercier**. — Etudes sur le cancer des souris. Propriétés humorales chez des souris réfractaires de diverses lignées. (*C. r. d. l'Ac. des Sciences*, 1912, t. 154, p. 784.)
- Daels**. — Contribution à l'étude du conc. exp. (Congrès du canc., Strasbourg, 1923, t. 2, p. 54.)
- Deelman**. — Über die histogenese des Teerkrebses. (*Zeitschr. f. Krebsj.*, 1922, t. 19, p. 125.)
- Quelques remarques sur le cancer expérimental du goudron. (*Bull. Ass. Cancer*, t. 12, 1923, p. 24.)
 - Rapports entre la genèse du cancer du goudron et le traumatisme. (*Bull. Ass. Cancer*, 1923, t. 12, p. 715.)
 - Histogenèse du cancer du goud. (*Zeitschr. f. Krebsj.*, 1922, t. 19, p. 2.)
 - Méthode de scarification, recherches chimiques sur le goudron. (*Bull. Ass. Cancer*, t. 12, p. 24.)
 - Formation du cancer du goudron et signification de la régénération cellulaire. (*Zeitschr. f. Krebsj.*, 1924, b. 21, p. 220.)
 - La croissance primitive du cancer du goud. (Congrès intern. du cancer, Strasbourg, 1923.)
 - *Cancer du goudron et scarification*. (Thèse de Halles, 1923.)
- Delbet**. — Présentation de souris cancéreuses. (*Bull. As. Cancer*, 1923, t. 12, p. 715.)
- Présentation de tumeurs expérimentales. (*Bull. Ass. Cancer*, t. 19, 1930, p. 175.)
- Delbet** et **Palios**. — Sels halogénés de magnésium et cancer du goud. du lapin. (*Bull. Ass. Cancer*, 1931, t. 20, p. 187.)
- Derom**. — Influence de la température sur la production du canc. exp. par le goud. chez la souris. (Congrès intern. du cancer, Strasbourg, 1923.)
- Influence de la température sur la production du cancer exp. du goudron chez la souris. (*Bull. Ass. Cancer*, 1924, t. 13, p. 422.)
- Dobrovolskaia** et **Zoboziëff**. — L'âge du cancer chez la souris. (*C. r. Soc. biol.*, t. 107, 1931.)
- Doderlein**. — Der Teerkrebs der weissen Maus. (*Zeitschr. f. Krebsj.*, Berlin, 1926, vol. 23, p. 241.)

- Dreifuss.** — Über die künstliche Erzeugung von metastasierenden Mausecarcinomen durch Bestandteile des Teerpeches. (*Arch. f. dermal. u. Syphilis*, 1922, t. 190, p. 6.)
- Dubois et Roquebert.** — Quelques travaux récents sur la pathologie expérimentale du cancer. (*Paris Médical*, 17 février 1923.)
- Dustin.** — Du thymus au cancer. (*Bull. Ass. Cancer*, 1925, t. 14, p. 409.)
- Trois leçons sur la régulation de la multiplication cellulaire à l'état normal et à l'état pathologique. (*Revue médicale de l'Est*, 1^{er}, 15 janvier et 1^{er} février 1929.)
- Eber, Klinge et Wacker.** — Über den Einfluss der Nahrung auf die Erzeugung des experim. Mausecarcinoms. (*Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1925, vol. 22, p. 359.)
- Ehrlich.** — Experimentelle Carcinomestudien an Mäusen. (*Arch. a. d. Kon. Inst. f. exp. Therapie*, Frankfurt, 1906.)
- Experimentelle Studien an Mausetumoren Internat. (Konf. f. Krebsforsch., Heidelberg, 1906.)
- Ehrlich et Apolant.** — Beobachtungen über maligne Mausetumoren. (*Berliner Kl. Woch.*, 1905, t. 42, p. 871.)
- Isner.** — Tumorwachstum und endokrines system. Die Beeinflussung des tumorwachstums bei Mäusen durch Extrakte endokriner Drüsen. (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1926, t. 23, p. 28.)
- Engel.** — Rapports entre le développement du cancer et la substance nerveuse. (*Zeitschr. f. Krebsf.*, 1922, t. 19, p. 215.)
- Action des glandes endocrines sur la croissance des tumeurs. (*Zeitschr. f. Krebsf.*, 1923, t. 19, p. 339.)
- *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, B. 19, H. 4, 1922.
- Estas.** — Rapports du métabolisme avec le cancer du goudron. (*Revue belge des Sc. médic.*, n° 3, mars 1929.)
- Fabris.** — Résultats expérimentaux négatifs dans le cancer du goudron. (*La Clinica chirurgica* (Milan), n° 45, 10 octobre 1930.)
- Fibiger.** — Recherches sur la production expérimentale du cancer chez le rat et la souris. (*Bull. Ass. fr. Cancer*, 1921, t. 10, p. 233.)
- Résultats préliminaires de recherches sur le cancer du goudron. (*Leeuwenhock-Vereeniging*, Vol. I, 1922.)
- Etat actuel des recherches sur la production expérimentale du cancer. (*Acta Chirurgica Scandinava*, vol. 55, fasc. 4.)
- Fibiger et Bang.** — Production expérimentale du cancer du goudron chez la souris blanche. (*Soc. biol.*, 1920, p. 1157.)
- Experimental production of tar-cancer in white mice. (Acad. Roy. des Sciences et Lettres du Danemark, 1921.)
- Fibiger et Moeller.** — Recherches sur l'immunisation contre la formation des métastases du cancer expérimental du goudron. (*C. r. Soc. de biol.*, t. 96, p. 1463, 1927.)

- Recherches sur l'immunisation contre la formation de métastases dans le cancer expérimental. (*Act. path. a. Microb. Scandina*, t. 4, p. 136, 1927.)
- Findlay, Marshall.** — The experimental production of cancer by one application of tar. (*The Lancet*, 1925, vol. 208, p. 714.)
- Fischer.** — Die experimentelle Erzeugung atypischer Epithelwucherungen und die Entstehung bosartiger Geschwülste. (*Verhandlung path. Gesellscht.*, 1906.)
- Fischer et Wysels.** — A propos de la production expérimentale de carcinomes mammaires. (*Munch. med. Woch.*, 13 janvier 1928.)
- Fukuda.** — Über die Transplantat. des Teerkankroides dei Maus. (*Proceedings of the Imp. Academy*, Japon 1926, t. 2, p. 517.)
- Gauducheau.** — Influence de l'alimentation sur le cancer du rat. (*Arch. Elec. médic. et physioth. du cancer*, 1924, t. 32, p. 65.)
- Guérin et Bonciu.** — Epithélioma et sarcome du goudron chez le lapin. (*Bull. Ass. cancer*, 1931, t. 20, p. 553.)
- Guilera, Roca et Corachan.** — Lésions précancéreuses et cancéreuses produites par le goud. chez le rat blanc. (*C. r. Soc. biol.*, 1930, t. 103, p. 739.)
- Haaland.** — Tumeurs de la souris. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1905, t. 19, p. 165.)
- Halberstadter.** — Über Erzeugung von geschwülsten mit Tee: in Tie experiment. (*Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1923, t. 19, p. 381.)
- Halberstadter.** — Product. exp. des tumeurs du goudron. (*Zeitschr. f. Krebsf.*, 1923, t. 19, p. 381.)
- Hanau.** — Erfolgreiche experimentelle Übertragung von Carcinomen. (*Fortschritte der Medizin*, Bd. V, 1889.)
- Harde.** — Recherches sur le stade précancéreux chez le lapin badi-geonné au goud. (*C. r. Soc. biol.*, 1924, t. 91, p. 1142.)
- Herrenschmidt.** — Etiologie et pathogénie du cancer. (*Biol. Médicale*, 1923, vol. 13, n° 3.)
- Hoffmann, Schreuss et Zurhelle.** — Beobachtungen zu experimentuelle geschwülsterzeugung durch Teer verschiedener Herkunft und Paraffin. (*Deutsche med. Woch.*, 1923, t. 49, p. 633.)
- Itchikawa.** — Curiegraphie des tumeurs exp. par inj. intraveineuse de sérum chargé d'émanations de radium. (*Bull. Ass. Cancer*, 1925, t. 14, p. 133.)
- Sur la production du cancer du goudron. (Congrès du Cancer, Strasbourg, 1923.)
- Itchikawa et Baum.** — Etude exp. et comparative du cancer. Et leur bibliographie. (*Bull. Ass. Cancer*, 1923, t. 12, p. 686.)
- Hematologie et sérologie du lapin normal et cancéreux. (*Bull. Ass. fr. Cancer*, 1924, t. 13, p. 27.)

- Etude expérimentale et comparative du cancer. (*Bull. Ass. Cancer*, 1923, t. 12, p. 686. Et leur bibliographie.)
- Réaction locale chez les animaux résistant à la production du canc. du goud. (*Bull. Ass. Cancer*, 1924, t. 13, p. 386.)
- Réaction locale contre le goudron et histogenèse du cancer. (*Bull. Ass. Cancer*, 1924, t. 13, p. 257.)
- Réaction locale et histogenèse du canc. (*Bull. Ass. Cancer*, 1924, t. 13, p. 107.)
- Itchikawa, Baum et Uwatoko.** — Etude expérimentale et comparée du cancer. (*Bull. Ass. Cancer*, 1924, t. 13, p. 569.)
- Des nerfs périphériques et leurs terminaisons au cours du cancer. (*Bull. Ass. Cancer*, 1924, t. 13, p. 626.)
- Itchikawa et Kotzareff.** — Influence du système nerveux périphérique sur le développement des tumeurs. (*Bull. du cancer*, 1925, t. 14, p. 196.)
- Itchikawa et Uwatoko.** — Nerfs périphériques et leurs terminaisons au cours du développement du cancer. (*Bull. Ass. fr. Cancer*, 1925, t. 14, p. 19; *Gann*, 1927, vol. 21, p. 17.)
- Jensen.** — Ueber einige Probleme der experimentellen Krebsforschung. (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1909, t. 7, p. 279.)
- Jordan.** — Experimentelle studie zur Frage der Krebsentstehung durch gas werkteer. (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1923, t. 19, p. 39.)
- Jorstad.** — The behaviour of coal tar in adult embryonic tissue. (*The Journal of Cancer Res.*, New-York, 1925, vol. 9, p. 234.)
- Kazama.** — Experimental Studies on the tumorformation in the internal organs. (*Gann*, 1922, t. 16, p. 14.)
- Etude sur la production expérimentale des tumeurs des viscères. Expériences de production expérimentale de cancer au niveau du foie. (*Hokuei Iqshkwaizasshi Japon Med. World.*, 1926, t. 6, p. 70.)
- Experimentelle Untersuchung über geschwulstbildung zu den Eingerveiden. (*Gann*, 1923, t. 17, p. 51.)
- Studies of the artificial production in the viscera. (*Japon Med. World*, 1922, t. 2, p. 309 et 1924, t. 4, p. 277.)
- Kennaway.** — On the cancer producing factor in tar. (*British Med. Journ.*, 1924, I, p. 564.)
- Experiments of cancer producing substances. (*Brit. Med. Journ.*, 1925, t. 2, p. 1.)
- Keysser.** — Beiträge zur experimentellen Karzinomforschung. (*Wener Klin. Woch.*, 1913, t. 26, p. 1664.)
- Kotzareff.** — Le cancer du goudron après électrolyse. (*Ass. franç. Cancer*, février 1925, p. 122.)
- Influence du système nerveux dans le cancer expérimental. (*Les néoplasmes*, 1926, t. 5, p. 24.)
- Kotzareff et Morsier** (de). Deux cas de cancer expérimental

- obtenus en 16 et 17 jours avec le goudron électrolysé. (*Bull. Ass. Cancer*, t. 14, 1925, p. 112.)
- Kotzareff et Weyt.** — Les humeurs dans le cancer. (*Paris Médical* 1923, t. 49, p. 524.)
- Kreyberg.** — Autoplastic implantation of tar tumors as compared to their histological picture. (*Journ. of cancer Res. Lancaster*, 1925, vol. 9, p. 381.)
- Malignant tar tumors in white mice. (*Acta path. et microbiol. Scandinav.*, 1925, t. 2, p. 141.)
- Krotkina.** — Ein aussergewöhnliches exp. teercarcinom beim Kaninchen. (*Zeitschr. f. Krebsf.*, 1925, vol. 22, p. 125.)
- Gravidité, lactation et croissance du cancer du goudron. (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1924, b. 21, p. 450.)
- Labbé.** — Réaction du tissu conj. au goud. chez un mollusque. (*C. r. Soc. biol.*, t. 103, 1930, p. 20.)
- Lacassagne et Monod.** — Sarcome testiculaire du lapin par injection intraglandulaire de goudron. (*Ann. Anat. path. Méd. chir.*, janvier 1924.)
- Essai de production de cancer par injection de goudron dans le testicule. (*Ann. Anat. path. Méd. Chir.*, 1924, t. I, p. 61.)
- Lack.** — A preliminary note on the experimental product of cancer. (*Journ. of path. and bacteriology*, 1899, t. 6, p. 154.)
- Lathrop et Loeb.** — Etude expérimentale de l'influence de l'âge sur la fréquence du cancer chez les souris (1915).
- Lecène et Legros.** — Tumeurs expérimentales. (*Bull. de la Soc. Anat.*, 1902, t. 77, p. 764.)
- Lecloux.** — Graisses et cancer du goudron de la souris. (*C. r. Soc. biol.*, 25 juillet 1925, p. 832 et 834).
- Leek, Fukuda et Kimoshita.** — The influence of lanolin feeding on the formation and development of tar canceroid on the ear of rabbits. (*Journ. of cancer Research*, 1924, t. 8, p. 127.)
- Über die Beziehung der Lanolin fütterung zu der Entstehung und dem Wachstum des künstlichen Teerkankroids am Kaninchenohr. (*Mitt. a. d. Med. Fak. d. Kais. Univ. zu Tokyo*, 1924, t. 31, p. 20.)
- Leitch.** — Paraffin cancer and its experimental production. (*Brit. Med. Journ.*, Londres 9-12-1922.)
- The specificity of carcinogenic agents. (Cong. Cancer, Strasbourg, 1923, t. 2, p. 39.)
- The effect of cessation of the irritant on the development of exp. tar can. (*Brit. med. Journ.*, 1922, t. 2, p. 1101.)
- Leitch et Kennaway.** — Exp. production of cancer by Arsenic (*Brit. Med. Journ.*, Londres, 9 décembre 1922.)
- Leroux.** — Guérison spontanée des tumeurs du goud. chez le lapin (*Bull. Ass. Cancer*, 1927, t. 16, p. 16.)
- Leroux et Simard.** — Etude expérimentale du cancer du goudron

- chez le lapin. (*Bull. de la Soc. anatom.*, 1925, année 95, p. 180.)
- Letulle et Vinay.** — Le cancer expérimental du poumon. (Académie des Sciences, 21-28 novembre 1927.)
- Lipschutz.** — Über das Verhalten des Hautorgans geteeter Mause. (*Wiener Kl. Woche.*, 1924, vol. 37, p. 1258.)
- Untersuchungen über die Entstehung des experimentellen Teercarcinoms der Maus. (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1924, t. 21, p. 50.)
- Über das Verhalten des Hautorgans geteeter Mause. (*Wiener Klin. Woch.*, 1924, t. 37, p. 1258.)
- Llambias.** — Sur un cas d'épithélioma du goudron chez le lapin. (*Soc. biol.*, t. 94, 1926, p. 825.)
- Lowenthal.** — Experimentelle Erzeugung von Sarkomen durch intraperitoneale Teerrolinjektionen bei der Maus. (*Klin. Woch.*, 1925, t. 4, p. 1455.)
- Lynch.** — *Jour of exper. med.*, 1927, t. 46, p. 917.
- Studies on the relation between tumor susceptibility and heredity. (*Journ. of Experim. medic.* New-York, 1925, vol. 13, p. 829.)
- Maillasson.** — *Cancer aigu du goudron. Etude clinique anatomo-pathologique et expérimentale.* (Thèse, Paris, 1930.)
- Maisin.** — Pouvoir cancérigène de sous-produits du goudron. (*Bull. Ass. Cancer*, 1923, t. 12, p. 488. Et sa bibliographie.)
- Action générale du goudron dans le cancer expérimental. (Congrès intern. du cancer, Strasbourg, 1923.)
- Le cancer du goudron est-il simplement un cancer d'irritation locale ? (Congrès du cancer, Strasbourg, 1923, t. 2, p. 26.)
- *Revue belge de Sc. med.*, 1929.
- Maisin-Desmedt.** — Influence de la durée des badigeonnages sur l'évolution des canc. du goud. (*C. r. Soc. biol.*, 1926, t. 94, p. 771.)
- Maisin, Desmedt et Jacquemin.** — Influence de la castration sur l'éclosion et l'évolution du canc. du goud. (*C. r. Soc. biol.*, 1926, t. 94, p. 769.)
- Pouvoir cancérigène du carbazol. (*C. r. Soc. biol.*, 1927, t. 96, p. 1096.)
- Maisin, Francois et Secret.** — Influence du régime alimentaire sur l'éclosion du canc. du goud. chez la souris. (*Annales Soc. scient. Bruxelles*, 47, 1928, p. 197.)
- Maisin et Masse.** — Le canc. du goud. est-il simplement un cancer d'irritation locale. Nouvelles recherches. (*C. r. Soc. biol.*, 1925, t. 93, p. 449.)
- Maisin et Picard.** — Peut-on provoquer expérimentalement des cancers de la vessie chez le rat ? (*C. r. Soc. biol.*, t. 96, 1927, p. 1058.)

- Maisin, Pourboix et Picard.** — Organothérapie du cancer par voie sous-cutanée. (*C. r. Soc. biol.*, t. 107, 1931, p. 918.)
- Maisin, Rome et Jacquemin.** — Méthode d'obtention de goudron non cancérigène. (*C. r. Soc. biol.*, t. 94, 1926, p. 767.)
- Maisin et Van de Vyver.** — Influence d'injections répétées d'extraits de tumeur du goud. sur l'évolution des tumeurs du goud. chez la souris blanche. (*C. r. Soc. biol.*, t. 94, 1926, p. 772.)
- Mandl et Stohr.** — Bericht über Mause Krebsversuche. (*Wiener Klin. Woch.*, 1924, vol. 37, p. 1275.)
- Marie et Clunet.** — Végét. atypiq. de l'épid. cutané après inj. intra-dermiq. d'huile d'olive saturée de Scharlach. (*Bull. Ass. Cancer*, 1909.)
- Marullaz.** — Influence du système nerveux sur les tumeurs du goudron. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1930, t. 45, p. 443.)
— Action des sels de magnésium sur la genèse des tumeurs du goudron. (*Bull. de l'Acad. méd.*, séance du 16 juillet 1929, p. 48.)
— Epithéliome et lymphangio-endothéliome de l'oreille du lapin. (*Bull. Ass. Cancer*, t. 19, 1930, p. 209.)
- Mayet.** — Pathogénie des processus qualifiés de tumeurs malignes et réunis sous le nom générique de cancer. (*Arch. de Méd. exp. et d'anat. path.*, t. 17, 1905, p. 369.)
- Ménétrier.** — Cancer de l'estomac du rat par le goudron. (*Bull. Ass. Cancer*, 1924, t. 13, p. 563 et 616.)
— Cancer du goudron de l'oreille du lapin. (*Bull. Ass. Cancer*, 1924, t. 13, p. 565.)
- Ménétrier et Derville.** — Cancer du goudron par injections intrapéritonéales. (*Bull. ass. franc. Cancer*, novembre 1924.)
- Ménétrier, Peyron et Surmont.** — Réaction lympho-conjonctive dans l'épithélioma expérimental du goudron. (*Bull. Ass. franc. du Cancer*, mars 1923.)
- Ménétrier.** — Nouveau traité de médecine et de thérapeutique. (*Cancer*, t. XIII, p. 135, Paris, 2^e édition, 1926.)
- Ménétrier et Surmont.** — Cancer du goudron chez le lapin. (*Bull. Ass. Cancer*, t. 11, 1922, p. 573.)
- Ménétrier, Surmont et Peyron.** — Réactions lymphoconjonctives dans l'épithélioma exp. du goudron. (*Bull. Ass. Cancer* 1923, t. 12, p. 200.)
- Ménétrier, Surmont et Peyron.** — Etapes histologiques du canc. du goud. (*Bull. Ass. Cancer*, 1923, t. 12, p. 10.)
- Mercier.** — Lymphadénome de la souris obtenu par inj. intrapéritonéale de goud. de houille. (*C. r. Soc. biol.*, t. 103, 1930, p. 125.)
— Dystrophie oculaire et tumeurs après inj. intra-péritonéale de goudron. (*C. r. Soc. biol.*, t. 102, 1929, p. 503.)
- Mercier et Gosselin.** — Tumeurs 1^o du poumon chez la souris et goudron. (*C. r. Soc. biol.*, 1930, t. 104, p. 54.)

- Sur la possibilité d'obtenir chez la souris les manifestations ganglionnaires caractéristiques du lymphome malin de Borrel-Haaland par la greffe du lymphadénome du poutmon. (*C. r. Soc. biol.*, t. 107, 1931, p. 1216.)
- Mertens.** — Beobachtungen an Teertieren. (*Zeitschr. f. Krebsf.*, 1923, vol. 20, p. 217.)
- Observations sur l'origine du canc. du goud. chez les souris. (*Zeitschr. f. Krebsf.*, 1924, b. 21, p. 494.)
- Lésions du foie au cours de badigeonnages par le goudron. (*Zeitschr. f. Krebsf.*, 13, VII, 1923.)
- Ueber einige Wirkungen von paracutan angewandtem Teer (*Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1926, vol. 23, p. 351.)
- Moeller.** — Cancers du poutmon provoqués par badigeonnage de la nuque des rats. (*Acta pathologica et microbiologica Scandinavica*, t. I, fasc. 4, 1924, p. 412.)
- Carcinome pulmonaire primaire chez les rats pie badigeonnés au goud. (*Acta pathol. et microbiol. Scandinavica*, 1927, t. I, p. 412.)
- Moller.** — Award of Nobel prize (Medicine) to Johannes Fibiger. (*Ugesk f. Laeger* Copenhagen, 89, p. 1019, 10 novembre 1927.)
- Histologische Untersuchungen über den Ausgangspunkt der Expteerkrebsbildung. (*Zeitschr. f. Krebsf.*, 1923, t. 19, p. 393.)
- Rech. histo. sur le point d'origine de la formation du cancer expér. du goud. (*Zeitschr. f. Krebsf.*, 1923, t. 19, p. 393.)
- Mougeon et Magimel.** — Pouvoir cancérique du goudron de houille et parasitisme intestinal. (*Soc. biol.*, t. 96, 1927, p. 787.)
- Montpellier et Bonomo.** — Rech. expérimentales sur le canc. du goud. chez la souris blanche. (*Algérie Médicale*, décembre 1929, p. 357. Et leur bibliographie.)
- Munzner et Rupp.** — Insuline et cancer du goudron. (*Deutsche med. Wochensch.*, t. 51, 1925, p. 1113.)
- Murphy et Landsteiner.** — Experimental production and transmission of tar sarcomas in chickens. (*Journ. of exp. med.*, 1925, t. 42, p. 807.)
- Murphy et Sturm.** — Primary lung tumors in mice following the cutaneous applic. of coal-tar. (*Journ. of exp. med.*, Baltimore, 1925, t. 42, p. 693.)
- Murray.** — Résistance primitive et secondaire de la production du canc. du goud. (Congrès du canc., Strasbourg, 1923, t. 1, p. 44.)
- Murray et Woglom.** — Experimental tar cancer in mice. (Seventh. Scient. Report of the Imp. cancer Research Fund, London, 1921, p. 45.)
- Greffes autologues de papillomes du goudron. (Imp. Cancer Research Fund, 7th scient. report, 1921.)

- Exp. tar canc. in mice. (7th Scientific report of the Imp. Canc. Res. Fund, London, 1921, p. 45.)
- Nakamura.** — Studien über die künstliche Erzeugung von Karzinom. (*Gann*, Tokio, 1926, t. 20, p. 37.)
- Nègre-Valtis.** — Tumeurs cancéreuses provoquées chez la souris par inoculation de peau de souris badigeonnée au goud. (*C. r. Soc. biol.*, t. 103, 1930, p. 976.)
- Oberling et Raileanu.** Prolifération papillomateuse de l'oreille de lapin provoquée par inj. intra-trachéale d'huile de vaseline goudronnée. (*Bull. Ass. fr.*, 19 janvier 1931.)
- Perrachia et Castellano.** — Milzentnahme und Teergeschwülste des Magens. Tumori 2 H. 1925.
- Pernaud.** — L'irritation par le goudron dans la genèse du cancer. (*Progrès médical*, 3 septembre 1927.)
- Petit.** — Note sur le cancer du goudron. (*Bull. Ass. Cancer*, 1923, t. 12, p. 629.)
- Peyre et Kotzareff.** — Canc. exp. avec du goud. électrolysé. (*Bull. Ass. Cancer*, 1925, t. 14, p. 399.)
— Canc. exp. avec goud. électrolysé. (*Art médic.*, n° 27, p. 35.)
- Peyron.** — A propos du canc. du goud. (Congrès intern. du ccna.) Strasbourg, 1923.)
— Sur certains éléments lympho-conjonctifs du tissu sous-cutané de la souris et leur présence dans le canc. exp. du goudron. (*C. r. Soc. biol.*, t. 88, 1923, p. 151.)
- Pictet.** — Etude chimique de la houille. Le goudron du vide. (*Annales de chimie*, 1918, 9^e série, t. 10.)
- Puhr.** — Über die durch Teer verursachten Veränderungen des Magens der Ratte. (*Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1926, vol. 23, p. 407.)
- Remond, Bernardbeig et Sendrail.** — Les conditions nerveuses de la prolifération néoplasique. (*C. r. Soc. biol.*, 1925, t. 93, p. 1063. Et leur bibliographie.)
- Reding.** — Influence de quelques métaux sur le développement du cancer du goudron. (*C. r. soc. biol.*, 1923, t. 89, p. 817.)
- Remond, Sendrail et Boulicaud.** — Modifications chimiques du sang au cours du cancer du goudron. (*Bull. Ass. Cancer* 1924, t. 13, p. 750.)
- Remond, Sandrail et Lassale.** — Modif. du métabolisme basal au cours du cancer exp. (*C. r. Soc. biol.*, 1925, t. 93, p. 979.)
— Equilibre ionique du plasma et cancer expérimental. (*C. r. Soc. biol.*, t. 93, 1925, p. 1061.)
- Remond, Sandrail et Roudil.** — Cancer du goudron et système réticulo-endothélial. (*C. r. Soc. biol.*, t. 101, 1929, p. 1000.)
- Roca de Vinyals.** — Les mastzellen dans le cancer expérimental. (*C. r. Soc. biol.*, 1931, t. 108, p. 177.)
- Roffo et Correa.** — El arsenico y el desarrollo del cancer de alquitran. (*Bol. Inst. med. Experim.*, Buenos-Ayres, 1926, t. 2, p. 367.)

- Rondoni.** — Ueber den Einfluss der glucoseverabreichung auf Teercarcinom wachstum. (*Klin. Woch.*, 1926, année 5, p. 465, et *Biochemica Terapia sperimentale*, fasc. 1, 1926.)
- Roussy.** — *Le Cancer*, Masson, Paris, 1929.
- Le rôle du facteur terrain dans la production expérimentale du cancer par le goudron. (*Bull. Acad. Médecine*, 1922, n° 23, p. 617.)
 - Le rôle du facteur terrain dans la production expérimentale du cancer par le goudron. (*Bull. de l'Acad. de Médecine*, 1922, t. 87, p. 617.)
- Roussy et Fibiger (J.).** — *Presse Médicale*, 36, p. 190, 11 février 1928.
- Roussy.** — Le cancer spontané et le cancer provoqué chez les animaux. (Soc. de Path. comp., 1922.)
- Etude expérimentale du cancer. (*Presse Médicale*, 1924, n° 20.)
 - La conférence internationale du cancer, 16, 20 juillet 1928. (*Presse Médicale*, n° 72, 8 septembre 1928.)
- Roussy et Leroux.** — A propos des épithélio-sarcomes. (Congrès du cancer, Strasbourg, 1923, t. 2, p. 182.)
- Roussy, Leroux et Peyre.** — Cancer exp. du goud. chez la souris blanche. (*Bull. Ass. franc. cancer*, 1922, t. 2, p. 8.)
- Etat actuel de nos recherches sur le canc. exp. du goud. (Conférence sur le cancer exp. du goudron Leewenkoke Inst. Amsterdam, 1922, t. 2.)
 - Rôle du facteur terrain dans la production exp. du cancer du goudron. (*Bull. Acad. Méd.*, juin 1922.)
 - Le cancer du goudron chez la souris. (*Presse Médicale*, 1922, t. 30, p. 1061.)
 - Influence des facteurs d'irritation locale et du siège de l'application dans le canc. du goud. chez la souris. (Congrès du cancer, Strasbourg, 1923, t. 2, p. 46.)
 - Technique pour l'obtention du cancer du goudron. Scarifications préalables. (*Assoc. franç. Cancer*, 1924, juillet.)
 - Influence des facteurs d'irritation locale dans le cancer du goudron chez la souris. (*Bull. Ass. Cancer*, 1924, t. 13, p. 587.)
 - *Les greffes dans le cancer du goudron chez la souris*, 1924, t. 13, p. 580.
 - Le cancer expérimental du goudron chez le lapin; sur quelques modifications du stroma conjonctif. (*Bull. Ass. Cancer*, 1924, t. 13, p. 164.)
- Roussy et Peyre.** — Evolution du canc. du goud. (*Bull. Ass. franç. cancer*, mars 1924.)
- Roussy et Wolf.** — Le cancer expérimental. (*Annales de Médecine*, 1921, t. 9, p. 51 et 130.)
- L'immunité dans le cancer. (*Biol. méd.*, 1923, n° 8.)

- Russell.** — The exp. prod. of tar sarcoma in mice a rats. (*The Journ. of path. and bact.*, vol. 25, 1922.)
- Sabrazès.** — La question du cancer. (*L'hygiène sociale*, n° 18, 22, 24, 1929.)
- Schabad.** — Les tumeurs spontanées du poumon chez la souris. (*C. r. Soc. biol.*, t. 99, 1928, p. 1383.)
— Tumeurs primitives du poumon chez les souris badigeonnées au goudron. (*C. r. Soc. biol.*, t. 99, 1928, p. 1497.)
— Les tumeurs primitives du poumon dans la descendance des souris badigeonnées au goudron. (*C. r. Soc. biol.*, t. 9, 1928, p. 1550.)
- Schiller.** — Influence de l'arsenic sur le cancer. (*Zeitschr. f. Krebsf.*, 1926, vol. 23, p. 99.)
- Seedorff.** — Production expérimentale du cancer mammaire chez le lapin et la souris blanche sous l'action du goudron. (*C. r. Soc. biol.*, t. 87, 1922, p. 466.)
- Seel.** — Influence des extraits de glandes à sécrétion interne sur la croissance du canc. exp. du goud. (*Zeitschr. f. Krebsf.*, 1924, vol. 22, p. 1.)
- Shimoda.** — Case of carcino-sarcoma in a rabbit's ear after repeated tarring. (*Acta Dermatol.*, 1927, 9, p. 187.)
- Simoes et Raposo.** — Le cancer à l'arsenic. (*C. r. de la Soc. biol.*, 1928, t. 98, p. 86.)
— Le cancer et l'arsenic. (*C. r. Soc. biol.*, t. 99, 1928, p. 86.)
— Sur le rôle de l'arsenic dans la cancérisation par le goudron. (*C. r. Soc. biol.*, 1928, p. 997, t. 98.)
— La pseudo-électrolyse du goudron (Méthode de Kotzareff et l'action du chauffage du goudron cancérigène. (*C. r. Soc. biol.*, t. 98, p. 999.)
— Les deux facteurs de la genèse des carcinomes. (*C. r. Soc. biol.*, t. 98, 1928, p. 1001.)
- Simoes, Raposo et Noronha.** — Un nouveau cas de cancer expérimental sous l'influence du goudron soumis à l'action d'un courant électrique. (*C. r. Soc. biol.*, t. 97, 1927, p. 877.)
- Soboleva, Schabad et Scherr.** — *Ann. de roentgenologie et de radiologie*, t. 6, 1928.
- Stahr.** — Zur Kenntniss der Umwandlung von Mauscarcinom in sarkom. (*Centrelbl f. allg. path. und path. anat.*, 1910, t. 21, p. 108).
- Stefani.** — *Essai sur l'origine des cancers et des tumeurs*. Maloine, Paris, 1922.
- Sternberg.** — Beitrage zur experimentellen Krebserzeugung durch Teer. (*Zeitschr. f. Krebsf.*, 1923, vol. 20, p. 420.)
- Sugiura et Benedict.** — The influence of certain limited diets upon tumor susceptibility and grow in albinos rats and mice. (*Journ. of Cancer Research*, 1925, vol. 9, p. 204, et 1926, t. 10, p. 309.)

- Tavarès et Morais.** — Sympathicectomy et développement des tumeurs du goud. (*C. r. Soc. biol.*, t. 107, 1931, p. 1181.)
- Teutschlaender.** — Über die endgültigen Ergebnisse unserer Experimente zum Nachweis carcinogener Komponenten im Heidelberger Gaswertee. (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1923, t. 20, p. 111.)
- Teutschlaender et Schuster.** — Zur histopathogenese des experimentellen Teerkrebses. (*Zeitschr. f. Krebsf.*, 1926, vol. 23, p. 183.)
- Truffi.** — *Neoplasmi*, Milano, 1926.
- Twort.** — Classif of four thousand exp. oil and tar skin tumours of mice. (*Lancet*, 1930, t. 1, p. 1331.)
- Watermann.** — *Le Cancer*, Bruxelles, 1927, p. 281.
- Witzleben.** — Infl. de l'insuline sur la formation du cancer du goudron. (*Klin. Woch.*, Berlin, 1925, vol. 4, p. 2115.)
- Woglom.** — Experimental tar cancer. (*Arch. of path. and labor. Med.*, 1926, vol. 2, p. 533 et 709.)
- Yamagiva.** — Über die Künstliche Erzeugung von Teercarcinom and sarkom. (*Virchow's Archiv*, 1921, t. 233, p. 235.)
- Ein kluner Rückleick auf unseren künstlichen Teerkrebs. (*Gann*, 1925, vol. 18.)
- Experimentelle studie über die Pathogenese der epithelial geschwülste. (*Mitt. med. Fak. d. Kais. Univ. zu Tokyo*, 1924, t. 21, p. 1, 1915-16, t. 15, p. 295; 1917-18, t. 17, p. 19; *Journ. of cancer Research*, 1918, t. 3, p. 1.)
- Yamagiva et Murayama.** — Production expérimentale de carcinoma mammaire chez le lapin. (*The Journ. of cancer Res.*, 1924, vol. 8, p. 119.)

